

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina



**EFICÁCIA DO TRATAMENTO DIETÉTICO NA LEUCINOSE:
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E
ANTROPOMÉTRICOS**

Sandra Regina Mexia Gonçalves Banha

Mestrado em Epidemiologia
Dissertação

Lisboa, 2018

1. Nome do estudante

Sandra Regina Mexia Gonçalves Banha

2. Título do projeto de intenção

Eficácia do tratamento dietético na leucínose: avaliação de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos

3. Orientador

Professora Doutora Isabel Rivera

Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

3.1 Coorientador

Professora Doutora Ana Isabel Lopes

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

4. Instituição de execução

Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

5. Duração

Início: Maio de 2017

Fim: Maio 2018

“A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 16 de Outubro de 2018. “

Agradecimentos

Gostaria de deixar uma palavra de agradecimento a todos aqueles que contribuíram para tornar possível a elaboração deste trabalho.

Às minhas orientadoras Professora Doutora Isabel Rivera e Professora Doutora Ana Isabel Lopes, pela orientação, ensinamentos, disponibilidade, contributo científico, capacidade crítica e apoio constante.

À equipa da Faculdade de Farmácia, liderada pela Professora Isabel Tavares de Almeida, que acompanhou este trabalho desde a sua delineação até à sua escrita, pela disponibilidade e pela excelência dos conhecimentos transmitidos. Uma palavra à Dra. Elisa Alves, essencial na recolha de dados e ainda ao Professor Doutor José Cabrita pela colaboração científica.

À Dra. Fátima Furtado e à Dra. Verónica Túbal, médica pediatra e nutricionista da Unidade de Saúde Local de Beja, responsáveis pelo seguimento destas crianças e adolescentes nesta Unidade, que nos acolheram com o maior profissionalismo durante a recolha de dados.

À Dra. Ana Gaspar, coordenadora da unidade de tratamento de doenças metabólicas, do departamento de pediatria do CHLN-HSM, autorizou que o trabalho fosse realizado na unidade, pelos conhecimentos que me transmitiu e pelo apoio constante.

À Dra. Patrícia Janeiro, médica pediatra, companheira de recolha de dados, amiga disponível, exemplo de trabalho, de saber, de exigência, contribuiu de forma essencial para a realização do trabalho, com o seu saber, rigor e apoio incondicional.

À Dra. Patrícia Almeida Nunes, diretora do Serviço de Dietética e Nutrição, sem o seu apoio a realização deste trabalho não teria sido possível.

Às minhas amigas e colegas Dra. Inês Asseiceira e Dra. Sara Policarpo pelos conhecimentos, ajuda e sobretudo pela amizade e disponibilidade ao longo deste tempo.

À minha família e amigos, foram alguns os momentos em que estive menos presente ao longo deste processo.

A todas as crianças e adolescentes, aos seus pais e prestadores de cuidados que participaram neste trabalho, sem eles não teria sido possível a sua realização.

A todos, muito obrigada pelo apoio!

Lista de abreviaturas e acrónimos

AA - Aminoácido

AGE - Ácidos gordos essenciais

AMB – Área muscular braquial

BCAA – Aminoácido de cadeia ramificada

BCKAD - Complexo multienzimático da desidrogenase dos alfa-cetoácidos de cadeia ramificada

BIA - Bioimpedância elétrica

Ca - Cálcio

CHLN - HSM - Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria

DRI - Dose recomendada de ingestão

EHM - Erros hereditários do metabolismo

Fe - Ferro

Ile - Isoleucina

IMC - Índice de massa corporal

IMG - Índice de massa gorda

IMIG - Índice de massa isenta em gordura

Leu - Leucina

MAA - Mistura de aminoácidos

MG - Massa gorda

MIG - Massa isenta em gordura

MSUD - Maple syrup urine disease

N - Número de elementos da amostra

p - *p value*

PB – Perímetro braquial

PC - Perímetro cefálico

PCT - Prega cutânea tricipital

PN - Proteínas naturais

PS - Proteínas sintéticas

PT - Proteínas totais

Se - Selénio

Val – Valina

VET – Valor energético total

Zn - Zinco

Eficácia do tratamento dietético na leucínose: avaliação de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos

Resumo

Introdução: A leucínose é um erro hereditário do metabolismo, de transmissão autossómica recessiva, causada pelo défice de atividade do complexo multienzimático responsável pela desidrogenação dos α -cetoácidos de cadeia ramificada (Branch Chain α -Keto Acids Dehydrogenase – BCKAD), com consequente acumulação, nos tecidos e fluidos orgânicos, de aminoácidos de cadeia ramificada (Branch Chain Amino Acids – BCAAs) e dos respetivos α -cetoácidos. A forma clássica ou neonatal é a mais frequente, ocorrendo em cerca de 80% dos casos e estando associada a um nível de atividade enzimática inferior a 2%.

A restrição dietética de BCAAs é essencial para manter um bom controlo metabólico da doença, de modo a reduzir a toxicidade induzida pelos metabolitos tóxicos; no entanto, e por serem considerados aminoácidos essenciais, é fundamental impedir o seu défice e garantir um crescimento e desenvolvimento adequados.

Recentemente foram publicadas novas *guidelines* para o tratamento da leucínose, as quais recomendam, como valores de referência, níveis plasmáticos de BCAAs mais elevados, relativamente aos anteriormente preconizados, com o objetivo de melhorar a homeostasia metabólica, reduzir a frequência de descompensações metabólicas e melhorar o estado nutricional.

Objetivo: Avaliar o impacto das *guidelines* recentemente publicadas por Dianne Fraiser et al. através da determinação de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos.

Métodos: Estudo prospetivo experimental de intervenção terapêutica numa coorte de 11 doentes, com forma clássica de leucínose, seguidos na consulta de doenças metabólicas do HSM. A recolha de dados realizou-se em 3 tempos de avaliação prospetiva; à primeira avaliação, designada por T0 (pré intervenção), seguiu-se um ajuste no aporte de BCAAs em função dos valores de referência

preconizados pela *guideline* em avaliação. A segunda e terceira avaliações, realizadas respetivamente aos 3 e 6 meses, foram designadas por T1 e T2. Em cada tempo de avaliação foram recolhidos parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos cuja análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS® v22.

Resultados: A nível clínico e ao longo do período de estudo verificou-se uma diminuição do número de descompensações metabólicas e, consequentemente, do número de internamentos, bem como uma reversão significativa das alterações nas faneras. Relativamente aos parâmetros bioquímicos, observou-se uma melhoria significativa no perfil plasmático de leucina, salientando-se também a melhoria de outros parâmetros (séricos/plasmáticos), como proteínas totais, ácido fólico, selénio, glutatião e homocisteína. Relativamente aos parâmetros antropométricos, verificou-se uma melhoria geral, com especial relevância na altura.

Discussão/conclusão: A implementação das recomendações, com especial relevo para o aumento na suplementação de BCAAs, teve um impacto positivo no *status* clínico dos doentes da coorte em estudo. Pela escassez de estudos, neste contexto, o presente trabalho constitui um primeiro contributo para a melhor caracterização desta doença e do seu tratamento, reforçando a importância de uma intervenção nutricional individualizada.

Nutritional management of Maple Syrup Urine Disease (MSUD): a prospective study by assessment of clinical, biochemical and anthropometric parameters

Summary

Introduction: MSUD is a rare hereditary autosomal recessive metabolic disorder caused by the deficit of the multienzymatic complex BCKAD, which leads to the accumulation, in body tissues and fluids, of BCAAs and their corresponding α -keto acids. The classic or neonatal form is the most frequent, which occurs in 80% of the patients and is associated with less than 2% of enzymatic activity. Dietary restriction of BCAAs is essential to maintain a good metabolic control, reducing the toxicity induced by those metabolites; however, as essential amino acids, it is mandatory to prevent their deficit, ensuring an adequate growth and development of patients. Recently, new guidelines for the treatment of MSUD have been published, which advocate higher plasma levels of BCAAs than the previously recommended, in order to improve metabolic homeostasis, to reduce the number of metabolic decompensations, and to achieve better nutritional status.

Aim: To evaluate the impact of the recently published guidelines for the treatment of MSUD through clinical, biochemical and anthropometric parameters assessment.

Methods: An experimental prospective study with therapeutic intervention was designed and applied to a cohort of 11 patients with classic MSUD followed in the Metabolic Diseases Unit at HSM. Data were collected at 3 times of prospective evaluation; the first evaluation, designated T0 (pre-intervention), was followed by an adjustment in the BCAAs relative intake according to the reference values recommended by the guideline under evaluation. The second and third evaluations, performed respectively after 3 and 6 months, were designated T1 and T2. At each evaluation time, clinical, biochemical and anthropometric parameters were collected, whose statistical analysis was performed using the SPSS® v22 program.

Results: At clinical level, within the study period, there was a decrease in the number of metabolic decompensation episodes and, consequently, in hospitalizations, as well as a significant reversion of skin, hair and nails abnormalities. Regarding biochemical parameters, an improvement in plasmatic leucine profile was observed, as well as in other parameters such as total proteins, folic acid, selenium, glutathione and homocysteine. Moreover, anthropometric parameters revealed a global improvement, especially in height.

Discussion/conclusion: By increasing BCAAs supplementation according to the new recommendations, we observed a positive impact on the clinical status of patients under study, as compared to previous standard intervention. Due to the lack of studies, this work represents a first contribution to a better characterization of this disease and underlying treatment, highlighting the importance of an individualized nutritional intervention.

Índice

I. Introdução.....	1
Importância do tratamento nutricional.....	5
Avaliação do estado nutricional	7
II. Objetivos.....	9
Objetivo Principal	9
Objetivos Secundários	9
III. Métodos.....	10
Tipo de estudo	10
Delineamento do estudo	10
População em estudo.....	10
Critérios de inclusão.....	11
Critérios de exclusão.....	11
Plano de trabalho	11
Parâmetros clínicos	13
Parâmetros bioquímicos	13
Parâmetros antropométricos.....	14
Intervenção nutricional.....	16
IV. Tratamento estatístico	17
V. Aspectos éticos	18
VI. Resultados	19
Parâmetros clínicos.....	19
Parâmetros bioquímicos.....	22
Parâmetros antropométricos	27
Composição corporal.....	28
Ingestão de nutrientes	28
VII. Discussão.....	31
VIII. Referências bibliográficas.....	38
IX. Apêndices	44
Apêndice 1: Instrumento de recolha de dados.....	44
Apêndice 2: Autorização da Comissão de Ética do CAML.....	49
Apêndice 3: Consentimento informado.....	50

Índice de figuras

Figura 1: Via metabólica de degradação dos BCAAs.....	2
Figura 2: Modelo conceptual do estudo	12
Figura 3: Sintomatologia clínica no momento do diagnóstico.....	19
Figura 4: Variação no número de descompensações metabólicas entre T0 e T2	20
Figura 5: Número de descompensações metabólicas por doente.....	21
Figura 6: Análise da perda de cabelo em T0, T1 e T2.....	22
Figura 7: Valores médios do teor plasmático de Leu por doente.....	23

Índice de tabelas

Tabela 1: Teores plasmáticos dos BCAAs preconizados.....	7
Tabela 2: Valores médios de Leu aceites em função da faixa etária.....	23
Tabela 3: Teores plasmáticos dos aminoácidos nos 3 tempos da avaliação.....	24
Tabela 4: Teores de diversos parâmetros bioquímicos nos 3 tempos da avaliação.	25
Tabela 4: Teores de diversos parâmetros bioquímicos nos 3 tempos da avaliação (continuação).....	26
Tabela 5: Dados antropométricos da amostra nos 3 tempos do estudo.....	27
Tabela 6: Dados da ingestão alimentar da amostra nos 3 tempos do estudo.	29
Tabela 7: Percentagem de doentes que atingiram a DRI em micronutrientes.....	30

I. Introdução

A leucínose ou MSUD (Maple Syrup Urine Disease - MSUD; OMIM #248600) é um erro hereditário do metabolismo (EHM) dos aminoácidos de cadeia ramificada (*Branched-Chain Amino Acids* - BCAAs), leucina (Leu), isoleucina (Ile) e valina (Val). Foi descrita pela primeira vez em 1954 por Menkes et al. como uma doença que progride rapidamente para uma disfunção cerebral nas primeiras semanas de vida e em que as crianças apresentam um odor característico a xarope de bordo ou *maple syrup*.¹

A fisiopatologia da doença relaciona-se com a deficiência na atividade do complexo enzimático mitocondrial (*Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase* - BCKAD), responsável pela desidrogenação dos α -cetoácidos de cadeia ramificada, que catalisa a segunda etapa da via catabólica dos BCAAs, sendo esta etapa irreversível.^{2–12}

Uma atividade enzimática deficitária deste complexo leva à acumulação dos BCAAs,⁵ e dos correspondentes α -cetoácidos: ceto-isocapróico (*ketoisocaproic*-KIC), ceto-isovalérico (*ketoisovaleric*-KIV) e ceto-metilvalérico (*ketomethylvaleric* - KMV) nos tecidos e nos fluidos biológicos.^{13–16}

A via metabólica de degradação dos BCAAs (Figura 1) inicia-se através de uma etapa comum e reversível, onde ocorre a transaminação da leucina, isoleucina e valina que dá origem aos respetivos α -cetoácidos, os quais, numa segunda fase, sofrem descarboxilação oxidativa por ação da BCKAD, reação dependente de tiamina e que leva à formação de isovaleril-CoA, α -metilbutiril-CoA e isobutiril-CoA, respetivamente.

Os metabolitos finais do catabolismo da Leu são acetil-CoA e acetoacetato, que classificam a Leu como um aminoácido (AA) cetogénico. A Ile, sendo um AA cetogénico e glicogénico, origina acetil-CoA e succinil-CoA e a Val leva à produção de succinil-CoA, metabolito intermediário do ciclo de Krebs, sendo por isso considerado um AA glicogénico.¹³

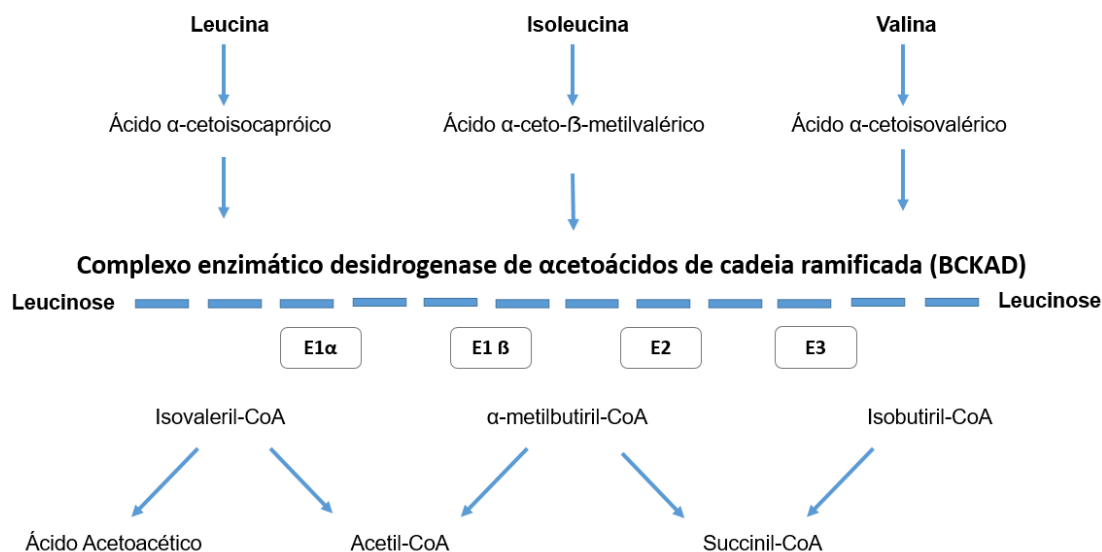


Figura 1: Via metabólica de degradação dos BCAAs

O complexo enzimático BCKAD é formado por quatro subunidades: E1α, E1β, E2 e E3 que são codificadas, respetivamente, pelos genes *BCKDHA* (Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase E1 component, alfa subunit), *BCKDHB* (Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase E1 component, beta subunit), *DBT* (Dihydrolipoamide Branched Chain Transacylase E2 component) e *DLD* (Dihydrolipoamide Dehydrogenase E3 component), localizados em diferentes cromossomas.^{11,15}

A leucínose apresenta elevada heterogeneidade alélica, estando descritas mais de 150 mutações, o que se traduz numa significativa variabilidade fenotípica (bioquímica e clínica).¹⁵ As principais séries europeias não reportam a identificação de novas mutações; no entanto, alguns autores de origem oriental e indiana têm reportado a identificação de novas mutações.^{9,10}

Os BCAAs desempenham funções fundamentais no metabolismo, participando na síntese proteica, atuando na regulação do metabolismo do nitrogénio, e desempenhando ainda uma ação importante ao nível da produção de energia.^{19,20} A acumulação excessiva de BCAAs, principalmente de Leu e do correspondente cetoácido (ceto-isocapróico - KIC),¹⁹ desencadeia uma síndrome de intoxicação neurológica com disfunção cerebral²⁰ e respetivas repercussões nefastas.^{4, 5,15,23,24}

Uma das razões apontadas para a deterioração neurológica grave é o facto de

a Leu evidenciar uma maior afinidade para o transportador da barreira hematoencefálica (L1-*neutral amino acid transporter* – L1-NAA-t), que é comum ao transporte dos restantes BCAAs e de outros aminoácidos neutros.^{5,13,17, 20} Esta situação leva a uma depleção destes últimos AAs, importantes precursores da síntese de neurotransmissores, nomeadamente, da dopamina e da serotonina.⁷

Diversas situações promotoras do catabolismo celular, tais como intercorrência infecciosa (designadamente quando acompanhada de febre, vômitos, recusa alimentar), jejum prolongado, *stress*, intervenção cirúrgica, traumatismo ou sobrecarga proteica na dieta,^{12,24} resultam em descompensação metabólica. Esta caracteriza-se por deterioração neurológica e manifesta-se por quadros de letargia, prostração, doença de movimento, convulsões e evolução para coma. Quanto maior o período durante o qual os BCAAs permanecem em circulação em níveis tóxicos, maior será a repercussão na alteração de estruturas e funções cerebrais, com consequente deterioração clínica e agravamento do prognóstico.^{6,9,20,23}

Atualmente, são conhecidos cinco fenótipos com a respetiva diversidade de apresentação clínica, desde a forma clássica ou neonatal, a mais grave, até às formas mais moderadas e com início sintomático mais tardio.^{2,13,25} A forma clássica ou neonatal é a forma mais prevalente, presente em cerca de 80% dos casos,²⁸ estando associada a um nível de atividade enzimática inferior a 2%.^{9,10,15}

Na forma clássica ou neonatal, os sintomas manifestam-se, em média, na primeira semana de vida¹² e traduzem-se em dificuldades alimentares, descompensação metabólica aguda com cetoacidose, hipotonia, convulsões e um cheiro característico a xarope de bordo.¹⁴ Esta síndrome de intoxicação metabólica requer medidas terapêuticas agressivas de modo a serem eliminados, tanto quanto possível, os metabolitos tóxicos e a prevenir e/ou reverter o catabolismo proteico.²⁹

Os outros fenótipos, caracterizados por uma atividade enzimática parcial, incluem a forma intermédia, a forma intermitente, a forma respondedora à tiamina e a deficiência em di-hidrolipoíl desidrogenase, ou seja, na subunidade

E3.^{12,27} Estas são formas mais benignas da doença, com apresentações mais tardias, mas que podem, em determinadas condições de *stress* metabólico, como as anteriormente referidas, dar origem a intoxicações metabólicas com encefalopatia.^{12,27}

No caso da forma clássica ou neonatal a introdução precoce do tratamento nutricional é considerada *life saving*. Caso contrário, surge descompensação metabólica grave com ocorrência de edema cerebral, que pode levar à morte nas primeiras semanas ou meses de vida.²⁰

Esta doença rara de transmissão autossómica recessiva^{27,29} apresenta uma prevalência a nível mundial estimada em 1:185.000,^{4,26} sendo superior em comunidades e em contextos étnico-geográficos em que o grau de consanguinidade é elevado, como por exemplo nos Estados Unidos da América, na comunidade Menonita do Sudeste da Pensilvânia, em que se observa uma incidência de 1:358 nascimentos, e na população judia Ashkenazi que regista um incidência de 1:26.000 nascimentos.^{9,10,14,27,30} Em Portugal, verifica-se uma prevalência elevada na comunidade cigana, sobretudo na que reside no sul do país, e que partilha a mutação c.117delC (p.R40fs*23) no gene *BCKDHA*.⁹

De acordo com o relatório do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, no período de 2006 a 2016, a incidência estimada de leucínose era de 1:89.681 recém-nascidos, com 12 crianças diagnosticadas, 4 na região norte, 2 na região centro e 6 na região sul de Portugal.³²

Desde 2006 que a leucínose está incluída no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, rastreada através do teste do “pezinho” (análise dos respetivos biomarcadores por espectrometria de massa em tandem), permitindo a efetivação precoce do diagnóstico e, conseqüentemente, da introdução do tratamento dietético.²⁰ A deteção na gota de sangue seco (*dried blood spot* – DBS) de níveis elevados de BCAAs e de alo-isoleucina, AA não proteico derivado da Ile e considerado o metabolito patognomónico da leucínose, permite a efetivação do diagnóstico da leucínose. A reconfirmação do mesmo é levada a efeito pela análise posterior dos biomarcadores específicos, BCAAs e alfa-ceto-ácidos respetivos, em plasma proveniente de colheita de sangue venoso. Em caso de dúvida, nas formas intermitentes poderá ser necessária a avaliação da

atividade enzimática da BCKAD, a fim de se esclarecer a suspeita levantada pelos dados bioquímicos. A identificação de mutações nos genes *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT* ou *DLD* permite não só a reconfirmação do diagnóstico, mas também avaliar a repercussão da variante na atividade enzimática da BCKAD, o que pode auxiliar na orientação do tratamento dietético. A identificação da mutação genética permite ainda oferecer diagnóstico pré-natal e identificação de portadores em famílias de doentes afetados pela doença.²⁰

Importância do tratamento nutricional

Os BCAA são denominados de aminoácidos essenciais, o que significa que não são sintetizados *de novo* pelo organismo humano e que têm de ser obtidos de forma exógena, isto é, pela dieta.

A restrição dietética em BCAAs, necessária ao controlo metabólico, é essencial para manter os níveis daqueles aminoácidos dentro dos parâmetros terapêuticos, a fim de se reduzir a toxicidade induzida pelos respetivos metabolitos quando em excesso. Por outro lado, é necessário impedir o défice nutricional de BCAAs de modo a garantir um adequado crescimento e desenvolvimento da criança. Além disso, a manutenção de um estado nutricional equilibrado, assim como a evicção do catabolismo endógeno são, igualmente, pilares básicos no tratamento da leucínose.³³

A restrição proteica é mandatória nestes doentes; contudo, é fundamental ter em consideração que os níveis de Ile e Val presentes na proteína natural são inferiores aos de Leu. Assim, a dieta deve ser suplementada não só com Ile e Val e restantes aminoácidos neutros que competem com a Leu para o transportador da barreira hematoencefálica, mas ainda com diversos micronutrientes, vitaminas e minerais, essenciais na manutenção do processo metabólico global, de forma a garantir um aporte calórico e proteico equilibrado e necessário a um desenvolvimento adequado.^{26,33}

Na leucínose, o objetivo principal do tratamento dietético é o de normalizar, tanto quanto possível, o nível plasmático dos aminoácidos ramificados, essencialmente da Leu^{2,3,5} e concomitantemente dos α -cetoácidos respetivos, de modo a minimizar os efeitos tóxicos por acumulação destes metabolitos.³⁵ Em 1959, Mackenzie e Woolf propuseram a instituição de uma dieta pobre em

BCAAs, ou seja, em proteína natural, a qual passou a ser a intervenção dietético-nutricional nesta patologia.³⁶

Assim, torna-se fundamental a suplementação da dieta com uma mistura de aminoácidos de modo a suprir as necessidades em nutrientes essenciais para a síntese proteica,^{25,27} prevenir o catabolismo, manter a homeostasia energética e permitir o crescimento e desenvolvimento adequados.^{12,35} No entanto, sabe-se que estas misturas de AAs apresentam uma menor eficácia em termos de absorção quando comparadas com a proteína natural. Neste sentido, deverá manter-se a monitorização regular dos níveis de BCAAs, proteínas séricas, albumina, proteína de ligação ao retinol (*retinol binding protein* ou RBP) e pré-albumina, de modo a prevenir deficiências nutricionais,^{29,30} melhorar os parâmetros bioquímicos e, consequentemente, o controlo metabólico.²³

A manipulação dietética é um desafio permanente que requer ajustes constantes, ditados pelas manifestações clínicas e pelos parâmetros bioquímicos, especialmente dos níveis plasmáticos de BCAAs. Como já referido, estes aminoácidos são essenciais a um desenvolvimento normal, representando cerca de 33% do total de AAs do organismo humano⁸ e desempenhando um papel importante na regulação da síntese proteica,^{19,20} na função celular, no metabolismo da glicose⁴² e no *uptake* cerebral dos AAs.⁴³ Deste modo, os parâmetros bioquímicos devem ser criteriosamente monitorizados, semanalmente no primeiro ano de vida, e posteriormente com periodicidade semanal ou mensal, dependendo da adesão do doente à terapêutica nutricional e do curso clínico da doença.³⁴

Mais recentemente o transplante hepático tem sido considerado como alternativa terapêutica viável e eficaz a longo prazo, que permite a normalização dos níveis dos BCAAs, menos restrições dietéticas e diminuição do risco de descompensações metabólicas.^{17,30} Controversa e promissora, poderá ser a opção de dador vivo relacionado, que requer menos tempo de espera, por escassez de órgão, e em áreas onde existem menores recursos médicos.^{12, 44}

Em 2014, Dianne Fraizer et al. publicaram novas *guidelines* para o tratamento da leucínose, baseadas em revisões sistemáticas realizadas por um painel de

peritos,³⁰ no sentido de otimizar o tratamento nutricional e reduzir a variabilidade de procedimentos terapêuticos nos diferentes centros de tratamento da doença.⁴⁴

As recomendações preconizadas pela *guideline* permitem um maior aporte de proteína natural e de BCAAs, num equilíbrio que sustenta uma homeostasia metabólica mais estável com reflexos positivos no quadro clínico,²⁵ tal como o demonstram a evidência mais recente. Assim, a *guideline* define, após introdução da terapia dietética, valores limite para os teores plasmáticos de BCAAs superiores aos estabelecidos no Consenso Nacional¹³ aprovado pela Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM), em 2007, para o tratamento da leucínose e avaliação da eficácia da terapia dietética. Na Tabela 1, comparam-se os teores plasmáticos dos BCAAs aceites por ambas as recomendações, salientando-se critérios particularmente distintos relativamente aos níveis plasmáticos de Ile.

Tabela 1: Teores plasmáticos dos BCAAs preconizados.

Aminoácido	<i>Guideline</i> ³⁰	Consenso Nacional ¹³
Leu (μM)	75 – 200 (< 5 anos)	80 - 200
	75 – 300 (> 5 anos)	
Ile (μM)	200 - 400	40 - 90
Val (μM)	200 - 400	200 - 425

Avaliação do estado nutricional

Sempre que a intervenção terapêutica *major* assente na introdução de uma dieta com baixo teor de proteínas naturais, torna-se imprescindível proceder a uma avaliação nutricional completa, a qual deverá incluir a avaliação da ingestão alimentar, da composição corporal (antropometria e bioimpedância), o exame físico detalhado e os parâmetros bioquímicos.^{39,40,43,44}

A composição corporal é o parâmetro de eleição para se avaliar o estado nutricional na criança quando existe uma patologia crónica, sendo a antropometria essencial na avaliação do crescimento. Durante a infância, e face às rápidas mudanças que se verificam no peso e na altura, é importante avaliar a composição corporal, através da bioimpedância, pois os componentes metabolicamente ativos presentes na massa isenta em gordura, que refletem o funcionamento celular, podem ser afetados em situações de doença crónica, assim como por possíveis alterações no estado de hidratação.⁴⁹

A avaliação da prega cutânea tricipital, a partir da qual é possível realizar o cálculo da área muscular braquial, permite estimar a composição corporal, através das reservas energéticas de gordura, sempre que a bioimpedância não esteja disponível e nas faixas etárias para as quais este método não se encontra ainda validado, ou seja, idade inferior a 5 anos.⁴⁸

Por outro lado, na avaliação do estado nutricional, a monitorização dos parâmetros bioquímicos têm um papel relevante quando se introduzem dietas com restrição de ingestão proteica, dado que estas estão associadas a défices de diversos micronutrientes, como cálcio (Ca), zinco (Zn), ferro (Fe) e selénio (Se), essencialmente devido ao facto de a absorção destes elementos ser muito superior quando fornecidos por alimentos de origem animal comparativamente aos de origem vegetal.^{43,44}

Face à escassez de estudos que avaliem o impacto individual das alterações dietéticas preconizadas pelas recentes recomendações na relação estado nutricional *versus* quadro clínico, pretendeu-se avaliar o impacto da intervenção dietético-nutricional recomendada numa coorte de 11 crianças Portuguesas com diagnóstico da forma clássica de leucínose através da caracterização de parâmetros clínicos, bioquímicos e nutricionais.

II. Objetivos

Objetivo Principal

Avaliar a eficácia do aumento do aporte de BCAAs na dieta dos doentes com leucínose, de acordo com o recomendado pelas *guidelines* publicadas por Dianne Fraizer *et al.* ³⁰ através do estudo de uma coorte de doentes em idade pediátrica com a forma clássica da doença, mediante a caracterização clínica, bioquímica e antropométrica (3 tempos).

Objetivos Secundários

1. Estabelecer uma associação entre os dados referentes à ingestão alimentar diária, obtidos nos diários alimentares, e os dados antropométricos e de composição corporal medidos na população em estudo.
2. Estudar a associação entre a dieta hipoproteica restrita em BCAAs e os dados antropométricos e de composição corporal medidos.

III. Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospetivo experimental de intervenção terapêutica. Uma coorte de doentes, com a forma clássica de leucínose, foi seguida trimestralmente durante um período de seis meses (T0, T1 e T2), perspetivando-se a continuação do estudo com o seguimento da coorte a longo termo.

Delineamento do estudo

A eficácia terapêutica foi avaliada através de parâmetros clínicos, antropométricos e bioquímicos, previamente ao início da nova terapia (valores basais – T0) e após (3 meses – T1; 6 meses – T2) a intervenção dietética preconizada nas *guidelines* seguidas neste estudo. Assim, cada doente será o seu próprio controlo temporal.

Em cada avaliação recolheram-se dados demográficos, clínicos, bioquímicos e antropométricos que foram registados no instrumento de recolha de dados desenvolvido para o efeito (Apêndice 1) e de acordo com o plano de trabalho descrito.

População em estudo

A população em estudo é a coorte de 11 doentes (10 de etnia cigana), com uma média de idade em T0 de 4,1 anos, mínimo de 2 meses e máximo de 14 anos, 4 doentes do sexo feminino (36%) e 7 do sexo masculino (64%), com diagnóstico de leucínose, forma clássica ou neonatal e seguidos na consulta de doenças metabólicas do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria.

Em relação ao genótipo, 10 doentes apresentam homozigotia para a deleção c.117delC (p.R40fs*23) no gene *BCKDHA* (tipo Ia) e 1 doente apresenta homozigotia para a deleção g.5159_5169delTGGCGGCGGGGC no gene *BCKDHB* (tipo Ib).

Crítérios de inclusão

Todas as crianças com o diagnóstico de forma clássica de leucínose seguidas em consulta de doenças metabólicas do departamento de pediatria do CHLN, Hospital de Santa Maria.

Autorização dos pais/representantes legais para a participação no estudo, mediante assinatura de consentimento informado, livre e esclarecido (apêndice 3).

Crítérios de exclusão

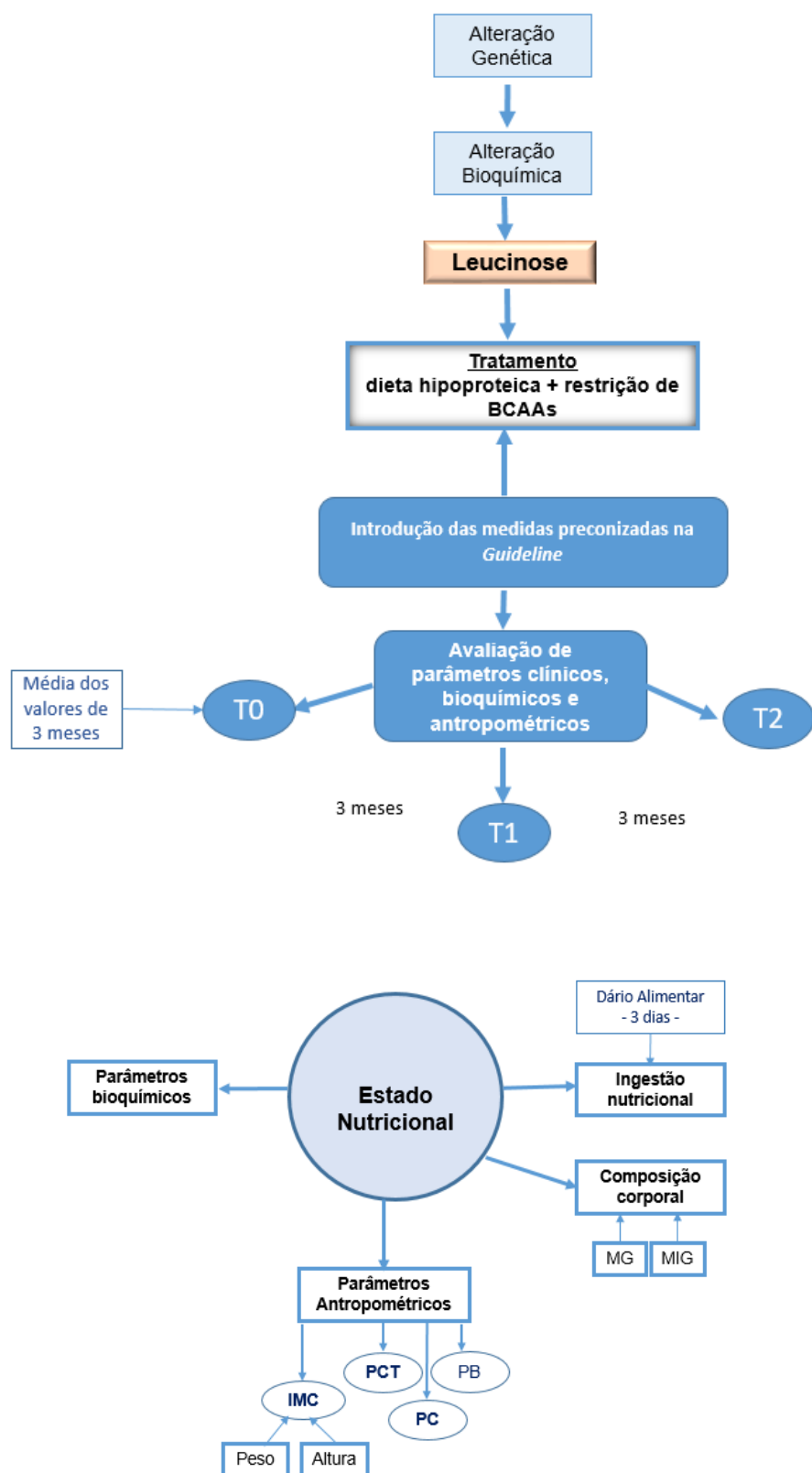
Não autorização dos pais/representantes legais para a participação voluntária no estudo, mediante a leitura e assinatura de um consentimento informado, livre e esclarecido.

Plano de trabalho

Os doentes foram recrutados em ambiente de consulta ou hospital de dia, onde os pais / representantes legais foram informados acerca dos objetivos do trabalho e sobre as condições necessárias para a realização do mesmo. Neste momento, foi também solicitado a todos os prestadores de cuidados a assinatura do Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido.

A recolha de dados realizou-se em 3 tempos de avaliação prospetiva (T0, T1 e T2). À primeira avaliação, designada por basal ou T0, seguiu-se o ajuste do aporte de BCAAs em função dos teores plasmáticos dos BCAAs e dos valores terapêuticos de referência preconizados na *guideline* seguida ao longo deste estudo. A segunda e terceira avaliações, designadas respetivamente por T1 e T2, tiveram lugar após 3 e 6 meses do ajuste aos novos valores de referência.

Em qualquer um dos tempos de avaliação prospetiva recolheram-se dados demográficos, clínicos, bioquímicos e antropométricos. Adicionalmente, realizou-se uma avaliação retrospectiva que permitiu obter uma avaliação basal dos três meses anteriores à *baseline* (T0). Na Figura 2 encontra-se o modelo conceptual que serviu de base ao plano de trabalho descrito.



IMC: Índice de massa corporal; PCT: Prega cutânea tricipital; PC: Perímetro cefálico; PB: Perímetro braquial; MG: Massa gorda; MIG: Massa isenta em gordura

Figura 2: Modelo conceitual do estudo

Parâmetros clínicos

No processo de registo de cada doente (processos de internamento, de consulta e de hospital de dia), à data do diagnóstico, foram recolhidos dados diversos, entre eles: a idade ao diagnóstico, o tipo de leucínose, o teor plasmático de Leu no rastreio e na reconfirmação do diagnóstico, e a presença de consanguinidade parental. Recolheu-se, ainda, informação inerente aos sintomas mais frequentes: dificuldades alimentares, letargia, convulsões, cetoacidose, hipotonia axial, espasticidade, edema intracraniano, opistótonos, hipertensão intracraniana e coma.^{17,50}

Em cada tempo de avaliação T0, T1 e T2, foi efetuada uma avaliação clínica criteriosa, pela pediatra assistente, com incidência nos sintomas acima referidos e, ainda, na avaliação de faneras (pele, unhas e cabelo). Registou-se, também, o número de descompensações observadas nos três meses que antecederam T0, T1 e T2, as quais eram acompanhadas por teores plasmáticos de Leu > 380 µM e associadas a sintomatologia neurológica ou a alteração da homeostasia metabólica induzida por exacerbação do estado de catabolismo, como por exemplo na presença de uma qualquer infeção. Quando as descompensações foram acompanhadas de internamento, registou-se o número de dias de internamento / descompensação.

Parâmetros bioquímicos

De acordo com a prática assistencial prestada a estes doentes foram realizadas diversas colheitas de sangue para avaliação dos parâmetros bioquímicos pré-definidos nos 3 tempos do estudo. Efetuaram-se, ainda, avaliações intercalares dos níveis plasmáticos de BCAAs, nomeadamente nos períodos de descompensação metabólica e para controlo metabólico entre os períodos de avaliação. A avaliação bioquímica (séricos/plasmáticos) englobou ainda a análise de parâmetros diversos, proteínas totais, albumina, pré albumina, *retinol binding protein* (RBP), ferritina, fosfatase alcalina, ureia, ácido úrico, creatinina, cálcio, fósforo, zinco, selénio, ácido fólico, vitaminas A, B6 e B12, homocisteína, glutatião.

Parâmetros antropométricos

Avaliaram-se os seguintes parâmetros antropométricos: peso, comprimento / altura, índice de massa corporal (IMC), perímetro cefálico (PC), perímetro braquial (PB), prega cutânea tricipital (PCT). Para todos os parâmetros foram calculados os respectivos z scores, usados em antropometria para quantificar o número de desvios padrão de distância à média da população de referência, sendo zero o valor exato da média.^{53,54} Todos os parâmetros antropométricos avaliados foram classificados de acordo com as tabelas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Peso

O peso corporal foi medido através de uma balança eletrônica (OMRON BF 511®), com escala de 0,1 Kg, sendo esta avaliação realizada quando as crianças e adolescentes se encontravam com o mínimo de roupa possível.⁵⁵

Comprimento / altura:

O comprimento foi medido em crianças com menos de dois anos de idade, com recurso a um estadiómetro horizontal, colocado numa superfície lisa e estável. A criança foi deitada em decúbito dorsal, com os ombros em contacto com a superfície, com os braços ao longo do corpo, e pés juntos em ângulo reto com o corpo; a placa fixa do estadiómetro foi encostada à cabeça e a parte móvel aos pés. A altura foi avaliada em crianças e adolescentes, medida ao milímetro, através de um estadiómetro SECA®, *Hanover, Germany*; esta avaliação realizou-se com as crianças e adolescentes descalços com os calcanhares juntos, os braços ao longo do corpo, os ombros relaxados, as pernas direitas, a cabeça na posição do plano de *Frankfurt* e durante a inspiração.⁵²

Índice de massa corporal

Com base no peso e no comprimento/altura avaliados calculou-se o índice de massa corporal (IMC), segundo a fórmula de Quetelet⁵⁵: $IMC = [peso (kg) / (altura (m))^2]$.

Perímetro cefálico

O perímetro cefálico (PC) foi medido na criança com idade inferior aos 2 anos, entre a região supraorbital e o ponto occipital mais proeminente, onde se obtém a maior circunferência, com uma fita métrica em material indeformável com precisão de décimos de centímetro (0,1 cm). ⁵⁵

Perímetro braquial

O perímetro braquial (PB) foi medido com recurso a uma fita de medição de perímetros ADE®. A avaliação deste parâmetro foi efetuada após definição exata do ponto médio entre o acrómio e olecrânio. ⁵⁵

Prega cutânea tricipital

A prega cutânea tricipital (PCT) foi medida no ponto médio do braço, anteriormente marcado para a medição do PB, pinçando-se a pele entre dois dedos, e afastando a camada de pele do tecido subcutâneo onde se aplica o lipocalibrador *Harpender*®. Aceita-se o valor médio de três medições. ⁴⁸ A área muscular braquial (AMB) foi calculada através da fórmula ⁵⁶: $AMB (cm^2) = PB (cm) - (\pi \times PCT (cm))^2 / 4 \pi$.

Composição corporal:

A composição corporal foi obtida por bioimpedância elétrica (BIA), com recurso ao aparelho *Biodynamics* BIA 450, obtendo-se a medição de massa gorda (MG) e massa isenta de gordura (MIG). Esta avaliação foi apenas efetuada nos doentes em estudo com idade igual ou superior a cinco anos, dado que só a partir desta faixa etária existem resultados validados. ⁵⁷ A avaliação da composição corporal foi realizada com o doente em jejum, deitado em decúbito dorsal, em posição confortável e relaxado, sem sapatos, meias e adornos. Os eletrodos foram colocados, na mão direita, na base do dedo médio (eletrodo distal) e um pouco acima da linha da articulação do punho (eletrodo proximal) e no pé direito na base do dedo médio (eletrodo distal) e um pouco acima da linha da articulação do tornozelo (eletrodo proximal), de acordo com as indicações do manual de utilização do aparelho. ⁵⁸

A partir destes dados foram calculados os respetivos índices (índice de massa gorda - IMG e índice de massa isenta de gordura - IMIG) segundo a fórmula $[MG \text{ ou } MIG \text{ (kg)} / (\text{altura (m)}^2)]$.

Intervenção nutricional

Previamente ao início do estudo todos os doentes estavam submetidos a um plano de intervenção nutricional em consonância com as recomendações nacionais em vigor ¹³ incluindo a suplementação com a mistura de amino ácidos em pó isenta em BCAAs. Em alguns doentes foi adicionalmente necessária a suplementação em polímeros de glicose de triglicéridos de cadeia média.

Após o início do estudo foram aplicadas as novas recomendações ³⁰ preconizadas pela *guideline* proporcionando maior aporte de proteína natural e BCAAs e tendo em consideração os novos valores limite de teores plasmáticos de BCAAs. Este aumento de aporte de BCAAs traduziu-se sobretudo no aporte terapêutica de Val e Ile de forma individualizada.

Avaliação da ingestão alimentar:

A avaliação da ingestão alimentar foi feita com recurso a um diário alimentar de três dias, no qual se registou o horário e a composição detalhada das refeições. Para tal, foram fornecidas as instruções necessárias, nomeadamente a utilização de medidas práticas para a quantificação da refeição e sua composição. ⁵⁹ O diário foi revisto individualmente e esclarecidas as dúvidas. Com base no diário alimentar, foi calculada a ingestão média referente ao aporte energético total tendo em consideração os macro e micronutrientes. Entre os macronutrientes, é de realçar o cálculo de proteína total (PT) que corresponde ao somatório de proteína natural (PN), proveniente da dieta, e de proteína sintética (PS), fornecida pela mistura de amino ácidos (MAA). Estes cálculos foram efetuados usando o programa de *software* de análise de nutrientes, *MetabolicPro* –Genetic Metabolic Dietitians International website (<https://www.metabolicpro.org/>), utilizado para o cálculo de dietas com este grau de especificidade.

IV. Tratamento estatístico

Foi realizada uma abordagem exploratória e analítica dos dados através do uso de gráficos de barras e das estatísticas descritivas média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis nominais serão apresentadas em frequências absolutas (N) e relativas (%).

Foram realizados testes estatísticos de comparação de medianas das variáveis em estudo, e testes de associação e correlação entre estas nos vários tempos em estudo. Pelo tamanho reduzido da amostra em estudo foram realizados testes não paramétricos.

Para analisar frequências (proporções) utilizou-se o teste de *McNemar* para amostras relacionadas, onde cada indivíduo é utilizado como o seu próprio controlo temporal. Como cada criança é avaliada em vários intervalos temporais, foi utilizado o teste não paramétrico de amostras relacionadas *Wilcoxon* para avaliar diferenças nas variáveis estudadas.

Para avaliar a correlação entre variáveis foi utilizado o teste de correlação de *Spearman* (ρ), teste não paramétrico alternativo à correlação de *Pearson*. A interpretação do teste fez-se, de igual modo, com sinal positivo ou negativo, magnitude entre -1 e 1, valores de correlação fraca se variassem entre 0,10 e 0,29, correlação moderada se 0,30 e 0,49 e correlação forte se 0,5 e 1,0.

Todos os testes foram aplicados a um nível de confiança de 95%, assumindo-se um $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

A análise estatística de todos os dados foi feita com recurso ao SPSS v. 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, New York).

V. Aspectos éticos

O presente estudo não tem implicações éticas e legais específicas para os doentes, dado que todos os procedimentos, exames complementares e intervenção terapêutica se encontram integrados na rotina e na prática assistencial inerente a estes doentes. Foi solicitado a todos os representantes legais no estudo a assinatura do Consentimento Informado, Livre e Esclarecido (Apêndice 3).

Este trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do CHLN-HSM e da Faculdade de Medicina de Lisboa, e pelo Conselho de Administração do Hospital de Santa Maria (Apêndice 2).

VI. Resultados

Parâmetros clínicos

Pela análise retrospectiva dos processos dos doentes verificou-se que a mediana de idade ao diagnóstico foi de 11 dias de vida (6 – 150 dias), tendo este ocorrido na sequência do diagnóstico neonatal em 9/11 doentes. Em todos os doentes verificou-se a existência de consanguinidade parental.

A análise dos registos clínicos ao diagnóstico mostrou que todos os doentes (N=11) apresentavam sintomas clínicos da doença: dificuldades alimentares e letargia (N=11); hipotonia axial (N=10); convulsões (N=8); coma (N=5); cetoacidose e espasticidade (N=4); apenas 1 doente apresentava opistótonos. Na amostra estudada, em nenhum doente foi reportado edema cerebral ou hipertensão intracraniana ao diagnóstico. Os resultados estão esquematizados na Figura 3.

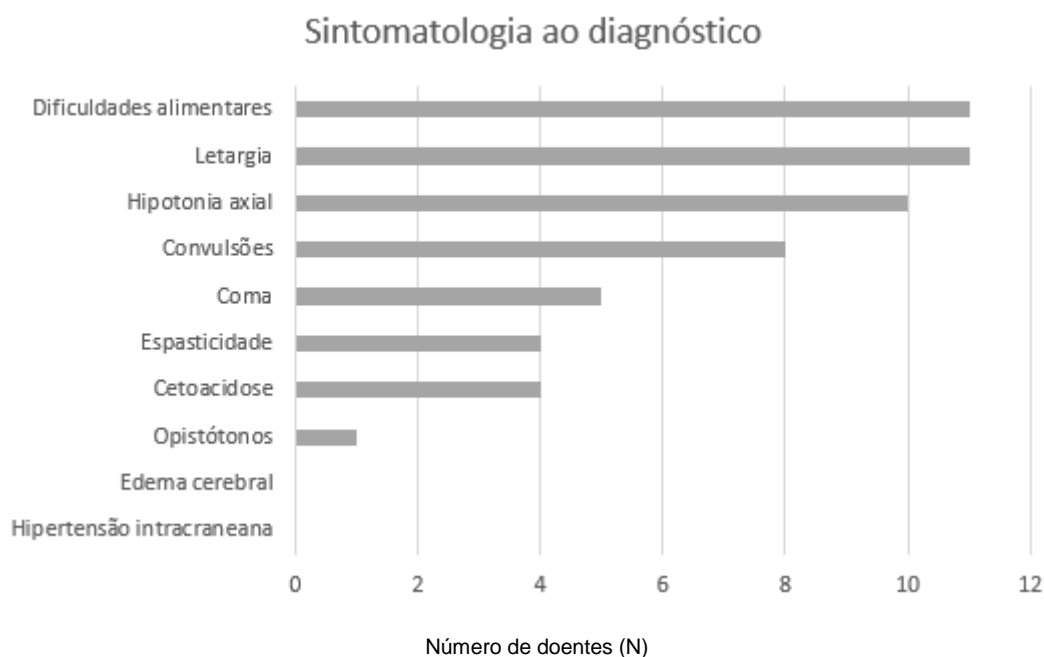


Figura 3: Sintomatologia clínica no momento do diagnóstico

Ao diagnóstico, os 11 doentes analisados apresentaram um valor médio da leucina plasmática de 3340 μM (1627 – 4000 μM), considerando-se como valores de referência (VR) 46,5 – 109,0 μM . O tempo médio de seguimento, desde o diagnóstico até ao início do estudo T0, foi de 45 meses (1 – 174 meses).

Dos 11 doentes em estudo, 5 frequentam o ensino básico por terem idade superior a 6 anos; todos têm currículo adaptado e beneficiam de apoio educativo. Destes 5 doentes, 4 cumprem terapêutica psicostimulante para tratamento de défice de atenção e hiperatividade.

Na coorte de doentes em estudo, foi avaliado o número total de descompensações metabólicas, representadas na Figura 4, que ocorreram no período de 3 meses anteriores a T0, tendo-se verificado a ocorrência de 11 descompensações. No período entre T0 e T2 verificou-se a ocorrência de 8 descompensações metabólicas (5 descompensações entre T0 e T1, 3 descompensações entre T1 e T2).

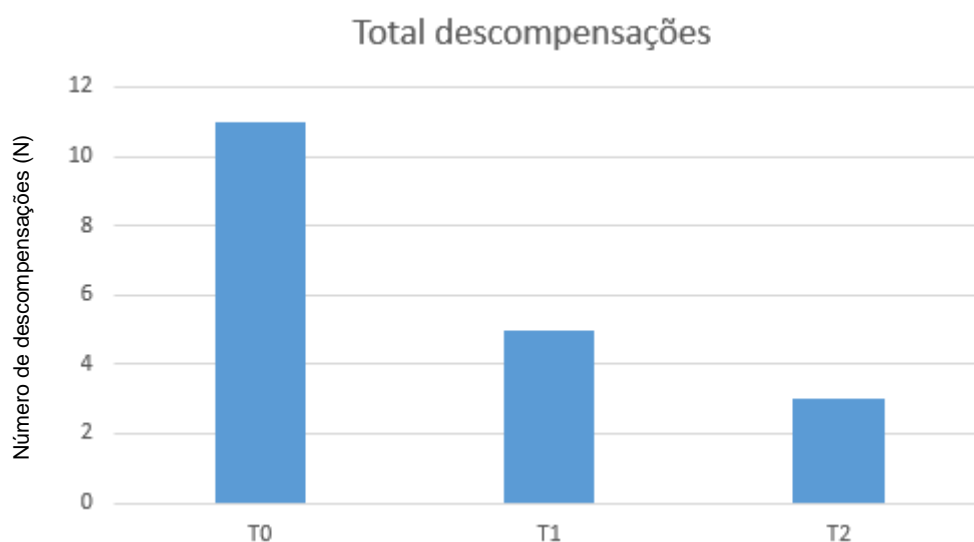


Figura 4: Variação no número de descompensações metabólicas entre T0 e T2

A análise dos resultados, revelou uma diminuição, estatisticamente significativa, do número de descompensações metabólicas nos períodos entre T0 e T2 ($p=0,02$).

O número de descompensações metabólicas por doentes ocorridas durante o período de estudo está esquematizado na Figura 5.

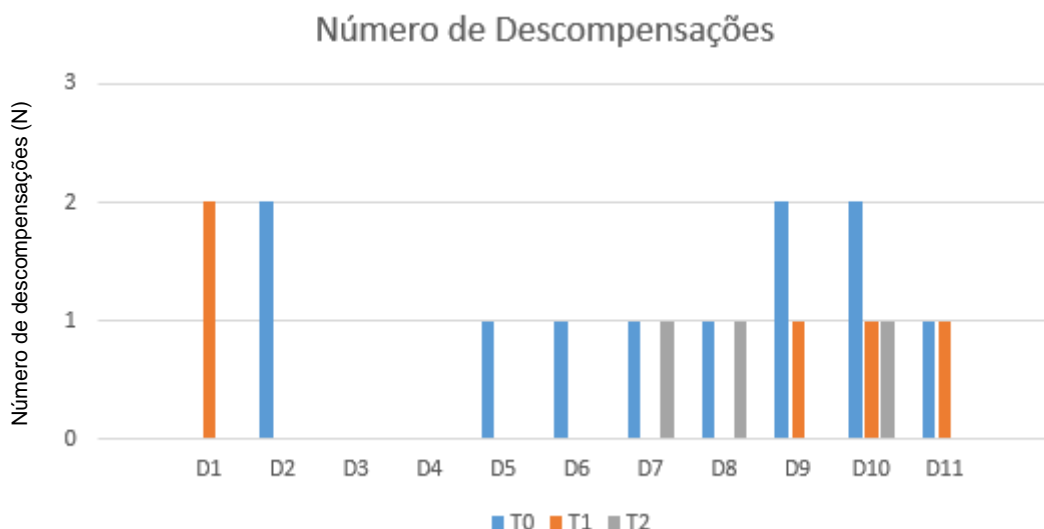


Figura 5: Número de descompensações metabólicas por doente.

Em T0, 6/11 doentes necessitaram de internamento por descompensação metabólica, com 104 dias de internamento. Após T0, apenas 3/11 doentes necessitaram de internamento por descompensação metabólica, com um total de 44 dias de internamento. Comparando o número de dias de internamento nos dois períodos de estudo (antes de T0 e entre T0 e T2) verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa entre o número de episódios de internamento ($p=0,04$). De salientar que o número de dias de internamento, por doente foi menor entre T0 e T2 comparativamente ao *baseline*.

Relativamente ao parâmetro clínico de avaliação da existência de alterações na pele e unhas, verificou-se que 7/11 doentes apresentavam esta alteração em T0, com melhoria progressiva ao longo do tempo em todos eles. Em T2, nenhum doente apresentava sinais de alteração na pele ou unhas.

Na análise dos resultados relativos à perda de cabelo, verificou-se que no período anterior a T0, 8/11 doentes apresentavam perda de cabelo em áreas focais ou generalizada, com melhoria em 6 destes na avaliação realizada em T2, tal como esquematizado na Figura 6. Existe uma diferença estatisticamente significativa nas proporções de casos de perda de cabelo entre T0 e T2, usando o teste de *McNemar* ($p=0,03$).

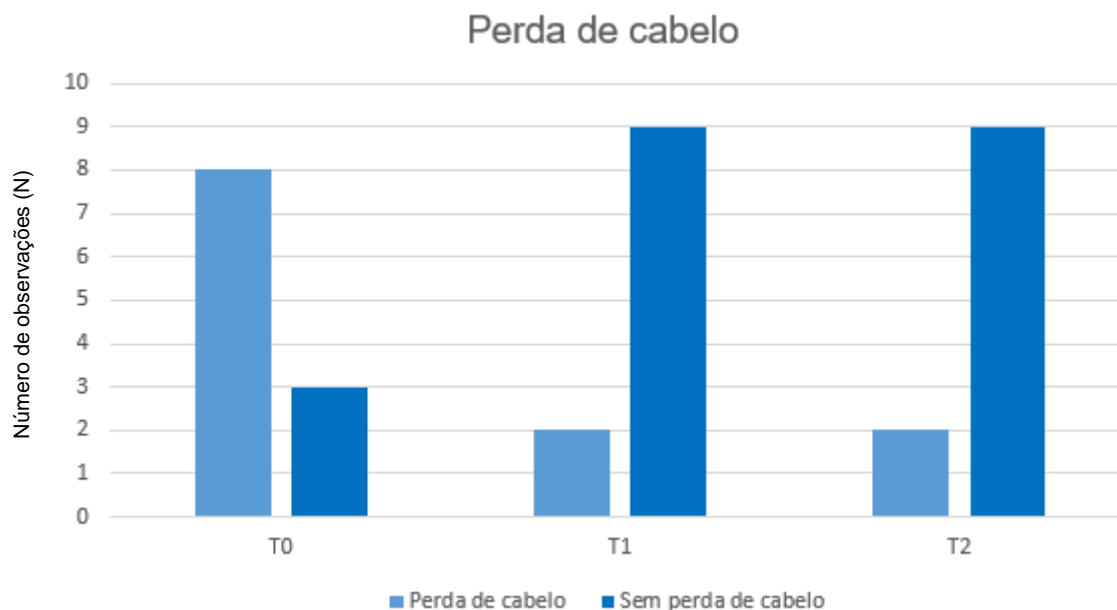


Figura 6: Análise da perda de cabelo em T0, T1 e T2.

Parâmetros bioquímicos

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos, verificou-se que o valor médio de Leu, nos 3 meses que antecederam o início do estudo, foi de $357,9 \pm 608,1 \mu\text{M}$, e no período entre T0 e T2 foi de $354,5 \pm 398,6 \mu\text{M}$. Na Figura 7 representa-se a variação do valor médio de Leu plasmática referente aos três meses que antecederam o início da alteração dietética (T0) e após 6 meses desta ter sido introduzida (T2). Os resultados mostram que, após o início da intervenção terapêutica, 4 doentes (D1, D4, D7 e D10) apresentaram subida nos valores médios e 7 doentes (D2, D3, D5, D6, D8, D9 e D11) apresentaram uma diminuição nos valores médios de Leu. Assim, constatou-se ausência de diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de Leu ($p=0,78$) antes e após T0. Contudo, durante os mesmos períodos, verificou-se um aumento significativo nos níveis de Ile, de $164,4 \mu\text{M}$ para $235,9 \mu\text{M}$ ($p=0,01$) e de Val, de $217,8 \mu\text{M}$ para $392,8 \mu\text{M}$ ($p=0,03$).

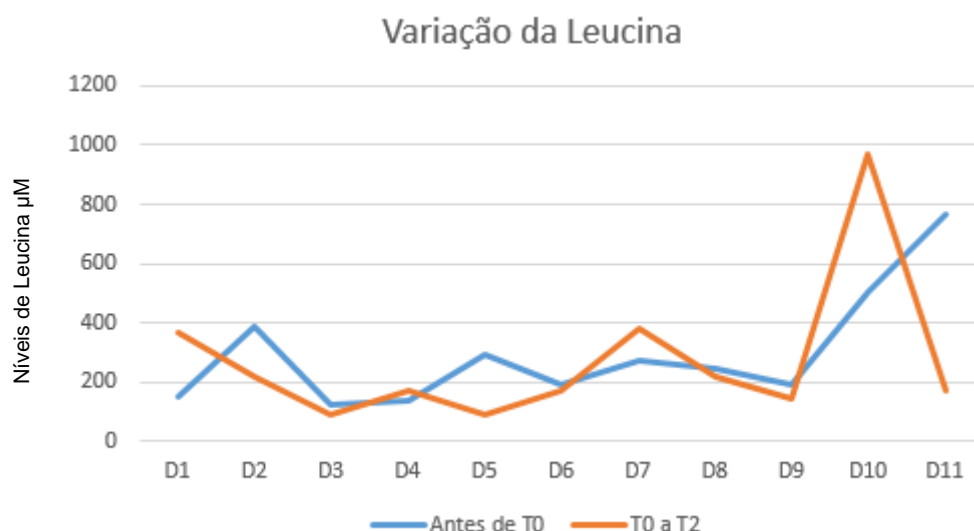


Figura 7: Valores médios do teor plasmático de Leu por doente.

A Tabela 2 resume o número de doentes com teor médio plasmático de Leu dentro dos valores aceites para a faixa etária alvo, considerando-se que para idades inferiores a 5 anos a Leu pode variar entre 75 e 200 µM e para idade superior a 5 anos são permitidos valores de Leu entre 75 e 300 µM.

Tabela 2: Valores médios de Leu aceites em função da faixa etária.

Leucina (µM)	3Meses <T0	T0 a T2
	(N)	(N)
Fora dos valores de referência para a faixa etária	5	4
Dentro dos valores de referência para a faixa etária	6	7

N- número de doentes

Não se observou diferença estatisticamente significativa no número de doentes com valores de Leu fora dos valores aceites para a faixa etária considerada, nos 2 períodos em estudo, usando o teste de *McNemar* ($p > 0,05$).

Em relação aos restantes aminoácidos, os seus teores (mediana, min – máx) plasmáticos, nos três tempos de avaliação, encontram-se resumidos na Tabela 3. Os resultados mostram que a mediana de alguns AAs se encontra fora dos valores de referência, nomeadamente em T0: alanina elevada; em T1:

fenilalanina, tirosina e glicina com mediana abaixo do valor de referência; em T2: alanina, asparagina, ácido glutâmico e ácido aspártico com mediana acima do valor de referência e ainda, em T2: glutamina abaixo do valor de referência.

Tabela 3: Teores plasmáticos dos aminoácidos nos 3 tempos da avaliação.

Variáveis	Valores de referência	T0	T1	T2
		Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)
Hidroxi prolina (µM)	6 – 30	26,5 (11,9 – 39,3)	19,5 (8,9 – 52,4)	23,6 (12,3 – 35,4)
Prolina (µM)	98 – 254	164,8 (85,2 – 644,2)	125,9 (89,1 – 419,6)	185,1 (126,2 – 621,5)
Lisina (µM)	114,2 – 268,8	204,6 (134 – 325,2)	152,2 (77,7 – 312,1)	175 (130,8 – 428,3)
Ornitina (µM)	38,6 – 118,6	90,4 (41,8 – 134,6)	50,3 (26 – 178,7)	119,5 (35,3 – 241,5)
Fenilalanina (µM)	41,8 – 110,2	46,8 (34,1 – 82,6)	29,2 (14,8 – 49,8)	51,6 (30,1 – 100,1)
Triptofano (µM)	0 – 67,1	33,4 (29,3 – 58,2)	24,4 (16,5 – 76,6)	31,0 (15,6 – 134,2)
Metionina (µM)	8,7 – 40,9	17,2 (10,5 – 42,2)	15,2 (8,7 – 32,8)	12,8 (9,8 – 53)
Tirosina (µM)	41,9 – 99,3	56,8 (38,2 – 174,1)	31,2 (16,2 – 79,3)	52,1 (27,4 – 190,8)
Alanina (µM)	235,7 – 409,6	472,7 (117,4 – 885,6)	217,3 (131,4 – 728,1)	559,3 (239,3 – 1296,5)
Treonina (µM))	114,2 – 335	192,2 (103,8 – 368,6)	164,3 (89,4 – 402,4)	171,6 (105,2 – 426,5)
Glicina (µM)	223,8 – 514,2	273,4 (221,9 – 353,9)	197,6 (129,8 – 364,7)	318,9 (212,1 – 448,8)
Glutamina (µM)	537,6 – 958,3	700,2 (387,9 – 863,9)	649,4 (354,0 – 887,1)	413,3 (210,9 – 585,6)
Histidina (µM)	49 – 114	80,8 (70,5 – 107,2)	62,3 (33,7 – 125,7)	97,6 (64,8 – 132,5)
Serina (µM)	94,2 – 242,6	155,1 (108,1 – 297,9)	154,1 (103,8 – 647,1)	189,1 (126,2 – 469,6)
Asparagina (µM)	0 – 45,4	45,8 (34,6 – 59,5)	37,9 (21,1 – 46,0)	54,1 (38,2 – 68,7)
Ácido glutâmico (µM)	20,4 – 106,7	99,9 (36,3 – 123,4)	51,9 (35,3 – 102,9)	224,7 (40,6 – 483,4)
Ácido aspártico (µM)	0 – 16,5	7,9 (4,8 – 25,4)	5,7 (2,0 – 28,0)	26,3 (3,6 – 52,4)

Verificou-se um aumento significativo do valor da mediana, de T0 para T1 da ornitina ($p=0,04$), de T0 para T2 do ácido glutâmico ($p=0,02$), de T1 para T2 da

tirosina ($p=0,02$), da fenilalanina ($p=0,03$) e da lisina ($p=0,02$), e uma diminuição significativa de T0 para T2 da glutamina ($p=0,01$).

Por fim, analisaram-se diversos parâmetros bioquímicos indicadores do estado nutricional, cujos valores (mediana, min – máx) se encontram descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Teores de diversos parâmetros bioquímicos nos 3 tempos da avaliação.

Variáveis	Valores de referência	T0	T1	T2
		Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)
Hemoglobina (g/dL)	11 – 14	12,7 (11,2 – 14,7)	12,2 (10,4 – 14,0)	12,5 (10,3 – 14,5)
Ferritina (µg/L)	15 – 67,4	33,4 (13,5 – 55,9)	39,3 (19,1 – 79,2)	37,8 (18,0 – 54,8)
Proteínas totais (g/dL)	5,6 – 8,5	6,9 (5,9 – 7,9)	6,6 (4,9 – 7,6)	6,7 (5,6 – 8,7)
Albumina (g/dL)	3,5 – 5,2	4,6 (4,2 – 5,0)	4,5 (3,5 – 5,2)	4,4 (3,5 – 5,3)
Pré-albumina (mg/dL)	20 – 40	22,0 (16,0 – 35,0)	18,0 (11,0 – 25,0)	18,0 (12,0 – 28,0)
RBP (mg/dL)	3 – 6	4,3 (2,5 – 5,0)	2,8 (1,1 – 4,4)	3,5 (2,0 – 4,1)
Fosfatase Alcalina (U/L)	74 – 390	269 (204 – 452)	292 (191 – 372)	286 (181 – 402)
Ureia (mg/dL)	10 – 50	17,0 (9,0 – 23,0)	21,0 (14,0 – 25,0)	18,0 (6,0 – 25,0)
Creatinina (mg/dL)	0,27 – 0,50	0,6 (0,4 – 0,8)	0,5 (0,3 – 0,8)	0,5 (0,3 – 0,8)
Ácido Úrico (mg/dl)	2,6 – 6,0	3,5 (2,1 – 5,1)	3,2 (1,5 – 6,1)	3,4 (2,2 – 29,0)
Colesterol Total (mg/dL)	<190	152 (111 – 190)	151 (86 – 189)	135 (110 – 196)
Colesterol HDL (mg/dL)	>60	42 (27 – 49)	42 (26 – 57)	38 (26 – 56)
Colesterol LDL (mg/dL)	<115	70 (31 – 116)	80 (21 – 105)	72 (52 – 108)
Triglicéridos (mg/dL)	<150	182 (72 – 303)	137 (43 – 348)	138 (65 – 477)
Ácidos gordos livres (mmol/L)	0,3 – 0,8	0,4 (0,1 – 0,6)	0,7 (0,2 – 1,3)	1,1 (0,1 – 1,3)
Cálcio (mg/dL)	8,8 – 10,8	9,2 (8,6 – 10,0)	9,3 (8,4 – 10,4)	9,6 (8,7 – 9,9)
Fósforo (mg/dL)	3,4 – 6,2	5,1 (4,0 – 6,9)	5,1 (4,2 – 6,1)	4,7 (4,2 – 5,3)
Zinco (mg/dL)	65 – 110	101,2 (67,7 – 159,0)	86,9 (37,7 – 113,1)	88,5 (13,5 – 147,9)

Tabela 4: Teores de diversos parâmetros bioquímicos nos 3 tempos da avaliação (continuação)

Variáveis	Valores de referência	T0	T1	T2
		Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)
Selénio (µg/dL)	8 – 27	8,0 (5,1 – 11,8)	6,7 (5,8 – 0,2)	11,8 (8,1 – 15,6)
Vitamina A (µg/dL)	30 – 70	50,0 (35,0 – 67,0)	40,0 (19,0 – 54,0)	36,0 (9,0 – 53,0)
Vitamina B6 (ng/mL)	3,6 – 18	33,0 (13,1 – 49,4)	37,4 (21,7 – 95,9)	38,3 (20,5 – 121,9)
Vitamina B12 (ng/L)	>282	1003 (723 – 1811)	883 (614 – 1793)	1017 (609 – 2000)
Vitamina D3 (pmol/L)	39 – 193	112 (49 – 178)	76 (37 – 172)	106 (9 – 188)
Ácido fólico (µg/L)	> 11,4	20,0 (14,4 – 20,0)	19,0 (9,6 – 20,0)	16,5 (10,1 – 10,0)
Homocisteína (µM)	4 – 6	11,4 (4,3 – 31,0)	11,3 (5,1 – 29,2)	4,3 (0,81 – 6,41)
Glutatião (µM)	1,6 – 4,7	7,1 (2,1 – 14,8)	6,7 (4,1 – 12,9)	2,5 (2,1 – 3,1)

Ao longo do período de estudo, verificou-se uma melhoria significativa em alguns dos parâmetros bioquímicos, com um maior número de doentes a atingir os valores de referência, nomeadamente de proteínas totais entre T0 e T2 ($p=0,01$); de ácido fólico entre T0 e T2 ($p=0,08$); de selénio entre T1 e T2 ($p=0,01$); de glutatião entre T0 e T2 ($p=0,01$) e entre T1 e T2 ($p=0,01$); e de homocisteína entre T0 e T2 ($p=0,02$) e entre T1 e T2 ($p=0,05$).

É de realçar que 5 doentes mantiveram valores elevados de triglicéridos durante todo o período de estudo.

Parâmetros antropométricos

Os parâmetros antropométricos, recolhidos durante o período de estudo, estão resumidos na Tabela 5. O PC foi avaliado na criança com idade inferior a 2 anos e verificou-se uma melhoria no z-score de T0 (-2,06) para T2 (-1,77).

Tabela 5: Dados antropométricos da amostra nos 3 tempos do estudo.

Variáveis	T0		T1		T2	
	Mediana (min – máx)	Z-score (min – máx)	Mediana (min – máx)	Z-score (min – máx)	Mediana (min – máx)	Z-score (min – máx)
Peso (Kg)	14,4 (3,9 – 44,5)	-1,14 (-2,2 – 1,5)	16,2 (5,7 – 43,9)	-1,80 (-1,9 – 0,5)	16,2 (5,7 – 43,9)	-1,18 (-1,9 – 0,5)
Altura (cm)	92,5 (50,6 – 155,5)	-2,56 (-3,2 – -0,2)	98,8 (56,0 – 156,7)	-1,97 (-4,1 – -0,1)	92,8 (56,0 – 156,7)	-1,97 (-4,1 – -0,1)
IMC (Kg/cm²)	17,1 (15,0 – 19,2)	0,58 (-0,5 – 2,2)	17,8 (15,5 – 18,8)	0,90 (-0,8 – 2,1)	17,8 (15,5 – 18,8)	0,09 (-0,8 – -2,1)
PB (cm)	19,0 (11,0 – 24,0)	-0,9 (-2,3 – 1,1)	19,5 (12,0 – 24,0)	-1,08 (-2,3 – 0,9)	19,6 (13,4 – 24,2)	-0,8 (-2,4 – 0,8)
PCT (mm)	9,0 (4,2 – 14,8)	-0,1 (-1,9 – 0,8)	10,0 (4,6 – 14,9)	0,1 (-1,8 – 0,8)	11,8 (5,4 – 17,3)	0,5 (-1,2 – 1,2)
AMB (cm²)	19,9 (5,3 – 41,0)	-0,72 (-1,2 – 1,6)	21,3 (6,2 – 40,5)	-0,5 (-1,2 – 1,7)	18,8 (7,5 – 40,3)	-0,5 (-1,1 – 1,7)

IMC – Índice de massa corporal; PB – Perímetro braquial; PCT – Prega cutânea tricipital; AMB – Área muscular braquial

Relativamente à categorização do z-score de IMC, foi possível verificar que, em todos os tempos do estudo, 9 doentes se encontram em eutrofia e 2 doentes em pré-obesidade. Não foram observadas diferenças significativas entre as categorias de z-score de IMC, no período antes e após o início do estudo, quer a nível de cada doente, quer a nível de todos os doentes da coorte.

Nas restantes variáveis antropométricas estudadas verifica-se que os doentes se encontram em eutrofia, de acordo com a classificação de z-score.

Relativamente ao z-score de altura, verificou-se uma melhoria significativa de T0 para T2 (z-score T0= -2,56 e T2= -1,97; $p=0,03$).

Os doentes que não manifestaram nenhuma descompensação metabólica no decurso do estudo, apresentavam significativamente melhor estado nutricional comparativamente com doentes que apresentaram pelo menos uma descompensação metabólica (z-score de IMC 0,50 vs -0,48; $p=0,004$).

Composição corporal

A composição corporal foi avaliada nos 5/11 doentes com idade superior a 5 anos, e os resultados obtidos na determinação da MG e MIG permitiram verificar que em T0 a média de MG foi de 5,4 Kg e em T2 foi de 6,4 Kg, enquanto a média de MIG foi de 29,7 Kg em T0 e de 31,3 Kg em T2.

Quanto aos respetivos índices, IMG e IMIG, verificou-se que, em T0 e T1, 4/5 doentes apresentaram um índice de massa gorda dentro dos valores normais e 1/5 doente apresentou défice de massa gorda. Em T2, 3 doentes mantiveram um IMG dentro dos valores normais e 2 doentes apresentaram défice de massa gorda. Relativamente ao índice de massa isenta em gordura, todos os doentes avaliados apresentaram valores medianos dentro do intervalo recomendado em todos os tempos da avaliação.

Ingestão de nutrientes

Na Tabela 6 encontram-se representadas as médias diárias de ingestão de proteína total (PT), proteína natural (PN), proteína sintética (PS), leucina (Leu) e valor energético total (VET) avaliadas nos 3 tempos de estudo.

Tabela 6: Dados da ingestão alimentar da amostra nos 3 tempos do estudo.

Variáveis	T0	T1	T2
	Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)	Mediana (min – máx)
Proteína Total	38,0	41,1	40,2
(g/dia)	(12,3 – 73,3)	(18,6 – 89,8)	(23,0 – 87,1)
Proteína Total	2,1	2,3	2,1
(g/Kg/dia)	(1,5 – 3,3)	(1,5 – 3,3)	(1,4 – 5,3)
Proteína Sintética	27,0	24,0	24,0
(g/dia)	(9,5 – 57,0)	(15,0 – 72,0)	(16,0 – 69,0)
Proteína Sintética	1,5	1,5	1,5
(g/Kg/dia)	(1,2 – 2,5)	(1,1 – 2,6)	(1,0 – 4,0)
Proteína Natural	14,8	17,8	16,1
(g/dia)	(2,8 – 21,6)	(3,6 – 35,0)	(7,0 – 29,4)
Proteína Natural	0,7	0,8	0,8
(g/kg/dia)	(0,2 – 1,6)	(0,3 – 1,5)	(0,3 – 1,6)
VET	2140,0	2166,0	1900,0
(Kcal/dia)	(514,5 – 3049,0)	(936,0 – 3080,0)	(994,0 – 3280,0)
VET	98,0	88,4	85,3
(Kcal/Kg/dia)	(62,5 – 186,0)	(66,4 – 170,5)	(68,1 – 145,5)
Leu	888,0	777,0	856,3
(mg/dia)	(265,0 – 1649,0)	(222,0 – 1811,0)	(514,0 – 1259,0)
Leu	46,3	53,3	51,4
(mg/kg/dia)	(20,2 – 105,5)	(11,9 – 74,3)	(11,7 – 75,8)

g/dia – grama por dia; g/Kg/dia – grama por Kg de peso por dia; VET – Valor energético total; Kcal - Kilocalorias

Verifica-se que, entre T0 e T2, existe um aumento não significativo no aporte de PT (g/dia), de PN (g/kg/dia) e de Leu (mg/kg/dia). Constatou-se que o aporte de PN (g/dia) é menor em T0 e aumenta significativamente de T0 para T1 ($p=0,02$). Por outro lado, ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa no aporte de PS (g/dia) de T0 para T2 ($p=0,03$).

Em relação à adequação de macronutrientes, todos os doentes atingiram as doses recomendadas de ingestão (DRI) para o sexo e faixa etária, não se observando diferenças significativas nos 3 tempos de estudo. Quanto à adequação da ingestão de micronutrientes em cada tempo de avaliação (T0, T1 e T2), representados na Tabela 7, salienta-se que, em T2, apenas 2 doentes

atingiram a DRI de fibra, 1 doente atingiu a DRI de AGE n-6 e nenhum doente atingiu a DRI de AGE n-3.

Tabela 7: Percentagem de doentes que atingiram a DRI em micronutrientes.

Variáveis	T0	T1	T2
	%	%	%
Ca (mg/dia)	91	91	73
P (mg/dia)	100	100	100
Fe (mg/dia)	100	100	100
Ácido fólico (µg/dia)	55	73	64
Vitamina A (µg/dia)	100	100	100
Vitamina B6 (mg/dia)	100	100	100
Vitamina B12 (µg/dia)	100	100	100
Vitamina D (µg/dia)	100	100	100
Vitamina E (mg/dia)	100	100	100
Fibra (g/dia)	55	18	18
Se (µg/dia)	64	73	73
Zn (mg/dia)	100	100	100
AGE n-6 (g/dia)	0	9	9
AGE n-3 (g/dia)	0	0	0

AGE – Ácidos gordos essenciais

Todos os doentes cumprem suplementação nutricional com MAAs em pó, isenta em BCAAs. O número mínimo de tomas diárias de MAAs foi de 3 e o número máximo de tomas diárias foi de 7. Como espetável, verificou-se ainda que o número de tomas diárias varia inversamente com a idade do doente.

Não foi possível estabelecer uma associação entre os dados referentes à ingestão energética (proteína total, proteína sintética, proteína natural, leucina e valor energético total) e os dados antropométricos e de composição corporal. Não se verificaram diferenças entre o aporte destes nutrientes e as diferentes categorizações de IMG, IMIG e de AMB.

VII. Discussão

A abordagem nutricional quer seja sob a forma de exclusão, restrição ou suplementação é o princípio basilar no tratamento da maioria das doenças hereditárias do metabolismo, como a leucínose.⁶⁰

Atendendo à raridade desta doença, são ainda muito escassos os estudos documentando o impacto da intervenção nutricional designadamente em idade pediátrica. Como tal, são necessários estudos que permitam conhecer melhor esta população de doentes, possam promover a melhoria do aporte nutricional e do controlo metabólico, com possível otimização do tratamento e uniformização de procedimentos terapêuticos.⁴⁴

Neste contexto, considera-se que, apesar da sua baixa prevalência, a leucínose é uma doença em que um bom controlo metabólico poderá alterar decisivamente o *outcome* clínico dos doentes. Muito recentemente foi proposta uma *guideline*³⁰ de intervenção dietético-nutricional, a qual preconiza um maior aporte de BCAAs e proteína natural relativamente aos valores previamente propostos e de modo a suprir as necessidades em nutrientes essenciais para a síntese proteica, prevenir o catabolismo, manter a homeostasia energética e permitir o crescimento e desenvolvimento adequados. A nova *guideline* pressupõe valores limite superiores aos previamente estabelecidos para os teores plasmáticos de BCAAs¹³ designadamente ao valor de isoleucina.

Tanto quanto é do nosso conhecimento não existe nenhum estudo prévio a avaliar a eficácia da implementação desta recomendação neste contexto clínico. Assim, desenvolveu-se o presente estudo de intervenção terapêutica, com a aplicação desta recomendação numa coorte pediátrica de 11 de doentes com leucínose.

Todos os doentes apresentavam sintomatologia clínica no momento do diagnóstico, sobretudo letargia, apesar de em 9 dos doentes ter sido realizado o teste de diagnóstico precoce neonatal. Os dados revelaram-se sobreponíveis aos resultados apresentados por Abi-Wardé et al.,⁶¹ no qual o sintoma prevalente foi a letargia; este estudo inclui uma amostra de 35 doentes com média de idades ao diagnóstico de 10,3 dias, média de leucina plasmática de 3302 μM e um tempo de tratamento de 62 meses.⁶¹ Também a letargia foi o

sintoma clínico mais prevalente, presente em 50% da amostra estudada por Abiri et al., e em que, tal como na amostra aqui avaliada, 100% dos doentes apresentavam consanguinidade parental.¹¹

Os resultados do presente estudo revelaram que, após a alteração terapêutica sugerida por Frazier et al.,³⁰ a qual permitiu um aumento na suplementação de BCAAs, se verificou uma diminuição significativa do número de episódios de descompensação metabólica. Os resultados obtidos na avaliação deste parâmetro clínico são de elevada importância pois, durante os episódios de descompensação metabólica, podem ocorrer sequelas neurológicas graves com consequências devastadoras para o sistema nervoso.^{22,55,56}

Também na avaliação realizada relativamente ao número de dias de internamento por descompensação metabólica, se verificou uma melhoria com um decréscimo significativo desta variável. Estes resultados foram concordantes com os de Strauss et al. que referem, para além da melhoria no estado de saúde dos doentes, um melhor controlo metabólico e a redução dos dias de internamento por descompensação, os quais têm impacto clínico individual e também económico e social.⁷

Os resultados globais do presente estudo sugerem ter ocorrido uma melhoria do estado de saúde dos doentes, avaliado através de parâmetros clínicos, antropométricos e bioquímicos.

No presente trabalho, ainda quanto aos parâmetros clínicos, um aspeto que merece particular destaque foi a melhoria significativa relativamente às faneras (pele, unhas e perda de cabelo). Esta melhoria parece ser devida ao aumento no aporte de Ile,³⁰ relativamente ao anteriormente recomendado.¹³ Efetivamente, Kazandjieva et al. sugerem que as melhorias verificadas na pele se devem, sobretudo, ao aporte de Ile, pois o défice deste aminoácido está associado a lesões na pele que são reversíveis após a respetiva correção.³³

Estes aspetos têm sido escassamente reportados na literatura, salientando-se a rápida melhoria constatada na presente série, entre 3 a 6 meses após a intervenção.

Relativamente aos parâmetros bioquímicos, verificou-se que, com a instituição desta nova abordagem terapêutica, a média dos valores de Leu baixou, entre o tempo T0 e o tempo T2, para valores mais próximos dos valores de referência, o que parece estar associado ao menor número de descompensações metabólicas. De facto, no último tempo da avaliação, a maioria dos doentes mantinha valores de Leu dentro dos valores de referência esperados para a faixa etária, o que evidencia um melhor controlo metabólico da coorte em estudo.

Os restantes parâmetros bioquímicos evidenciaram igualmente melhoria, nomeadamente proteínas totais, ácido fólico, glutatíão, homocisteína e selénio. A avaliação destes parâmetros é de elevada importância pois o glutatíão e o selénio são referidos no estudo de Barschak et al. como nutrientes fundamentais nos processos de proteção aos efeitos nocivos das reações de oxidação.³⁵ Sendo reconhecido um défice marcado de selénio neste contexto,^{19,32} na coorte em estudo verificou-se uma melhoria neste parâmetro ao longo do tempo, com todos os doentes a apresentarem valores adequados em T2 refletindo o impacto positivo da intervenção.

Do nosso conhecimento, não existem estudos que descrevam o estado nutricional dos doentes com leucínose em Portugal, sendo igualmente escassa a evidência na literatura. Estudos desta natureza trazem conhecimento adicional sobre uma população de doentes cujo crescimento e *status* nutricional poderão ser afetados pela restrição proteica e pelos frequentes episódios de descompensação metabólica.⁶⁴

Assim e após uma avaliação detalhada dos dados antropométricos e de composição corporal, verificou-se que, globalmente, esta coorte de doentes apresentava um bom estado nutricional, não afetado pela alteração terapêutica instituída.

Maioritariamente, os doentes encontravam-se em eutrofia, uma vez que a análise dos valores de z-score dos parâmetros estudados permitiu classificá-los como tendo um estado nutricional adequado, tal como reportado no estudo de Campo et al.⁵² Salienta-se que os doentes que não apresentaram quaisquer descompensações metabólicas ao longo do tempo de estudo evidenciaram melhor estado nutricional, medido pelo z-score de IMC, quando comparados com

os doentes que apresentaram pelo menos uma descompensação metabólica. No entanto, e fazendo uma avaliação mais detalhada, verificou-se que relativamente à estatura, ocorreu uma melhoria significativa nesta variável ao longo do estudo, que poderá estar relacionada com um melhor controlo metabólico e com uma melhoria nos aportes nutricionais. Um maior tempo de *follow-up* poderá evidenciar a tendência desta melhoria.

Relativamente à composição corporal, e a fim de minimizar o viés que poderá estar eventualmente relacionado com baixa estatura destes doentes, calculou-se o IMG e o IMIG de modo a fazer um ajuste nestes parâmetros. Os resultados demonstraram que durante o período de estudo os doentes mantiveram uma composição corporal adequada, com défice de massa gorda em apenas 2 doentes. A escassez de estudos nesta população não permite comparação de resultados; por outro lado, importa salientar que esta avaliação foi realizada em apenas 5 dos 11 doentes devido à idade, uma vez que só existem valores de referência validados para crianças com idade superior a 5 anos.^{54,55} Em estudos futuros, merecerá ser incluída a variável atividade física, pois sabe-se que a massa isenta em gordura apresenta componentes metabolicamente ativos importantes para o funcionamento celular.⁴⁹

A avaliação da ingestão alimentar permitiu verificar que os doentes da coorte em estudo cumprem as recomendações para o valor energético total (VET) e para os macronutrientes (glícidos e lípidos), com todos eles a atingirem os valores recomendados para o sexo e idade. Ao compararmos com os resultados obtidos por Campo et al. verificamos que o aporte energético nos doentes deste último estudo foi também em concordância com as recomendações; no entanto, realçamos que o método de avaliação da ingestão alimentar no referido trabalho foi o *recall* de 24 horas.⁵²

Relativamente ao aporte proteico, mais concretamente de PT, PN, PS e de Leu, verificou-se que a alteração terapêutica permitiu um aumento no consumo de PN (e paralelamente uma diminuição de PS) ao longo do tempo de estudo para valores sobreponíveis aos reportados por Hallam et al. que referem um consumo de 8 a 18 g/dia de PN.⁶⁶

A contribuição do aporte de PS para o aporte de PT diminuiu ao longo do tempo de estudo, e em T2 correspondia apenas a 59% do aporte de PT, valor muito abaixo da percentagem reportada por Campo et al. que referem que o aporte de MAA contribuía para 85,5% do aporte de PT. A diminuição da percentagem de PS para o aporte de PN permitiu então aumentar a respetiva contribuição para o aporte de PT, apresentando uma maior biodisponibilidade na absorção dos nutrientes e podendo explicar a melhoria nos parâmetros bioquímicos acima referidos. Também o aporte de Leu foi proporcionalmente superior ao reportado pelos mesmos autores.⁵²

Relativamente à ingestão de micronutrientes, mais de 60% dos doentes teve um aporte acima das DRI em Ca, P, Fe, ácido fólico, Vitaminas A, B6, B12, D e E, e ainda em Se e Zn.⁶⁷ Evidencia-se, contudo, que a ingestão de fibra e de ácidos gordos essenciais (AGE) permanece ainda altamente deficitária relativamente ao recomendado. Estes resultados sublinham a relevância de avaliação sistemática da ingestão alimentar de forma individualizada e detalhada (macro e micronutrientes) nesta população de doentes, reforçando em particular a necessidade de suplementação em AGE, pois a restrição proteica exigida leva a uma depleção em micronutrientes que são, reconhecidamente, essenciais à função cognitiva, sobretudo nesta faixa etária. Importa referir que resultados semelhantes foram encontrados pelo grupo de Mazer et al. em mulheres grávidas com leucínose, o qual salienta a deficiência iatrogénica como uma preocupação e considera importante a suplementação com ácidos gordos essenciais.⁶⁸

Uma das limitações do presente trabalho é a heterogeneidade da amostra em termos de idade, com uma amplitude entre 2 meses a 14 anos de idade, em tempo de diagnóstico e em tempo de tratamento. Por outro lado, apesar da dimensão relativamente reduzida da amostra (11 doentes) refletindo a raridade da doença (baixa prevalência), foi possível a implementação de uma estratégia de intervenção bem desenhada e a avaliação objetiva de *outcomes* clínicos.⁶⁹ Saliente-se que esta amostra corresponde a mais de 50% dos doentes com leucínose em tratamento em Portugal. Neste estudo, a ausência de grupo de controlo não se considerou uma limitação relevante, dado que os doentes

incluídos representaram (auto) controlos relativamente ao terapêutico *standard* previamente instituído.

Constituíram pontos fortes deste trabalho a implementação de um protocolo de intervenção dietético nutricional prospetivo, adicionalmente a uma rigorosa caracterização da composição corporal, englobando parâmetros antropométricos e de bioimpedância. De salientar ainda a detalhada avaliação da ingestão alimentar com recurso a um diário alimentar de 3 dias, que por ser um método prospetivo mais fidedigno e representativo da ingestão alimentar habitual dos doentes. Esta avaliação detalhada (incluindo designadamente a utilização de um programa específico) é particularmente relevante no que diz respeito à avaliação do aporte proteico, refletindo o consumo real de cada doente e não a quantidade de proteína prescrita.

Parece-nos, no entanto, que seria possível obter conclusões mais robustas se, em estudos futuros, a amostra fosse alargada aos restantes centros de referência de tratamento, nacionais e internacionais. Por ser uma doença com baixa prevalência, os futuros estudos deveriam incluir: a) estudos multicêntricos; b) períodos de *follow-up* mais alargados; c) desenvolvimento e validação de questionários que permitam avaliar a ingestão alimentar, assim como métodos para cálculo rigoroso desta variável; d) integração de outras de co-variáveis, como por exemplo qualidade de vida, atividade física, função cognitiva e neuropsicológica.

Salienta-se que, face à ausência de estudos, que avaliem o impacto individual do aumento na suplementação de BCAAs nestes doentes de acordo com as novas *guidelines*, os resultados obtidos neste trabalho constituem um contributo preliminar para a comunidade científica nacional e internacional. Foi possível de facto, com a introdução dos novos valores de referência preconizados nas concentrações plasmáticas de BCAAs, aumentar o aporte proteico na dieta, principalmente de BCAAs, com melhoria significativa do controlo metabólico da doença e dos parâmetros clínicos, e assim prevenir as crises de descompensação metabólica, reduzindo o seu número e gravidade, e ainda minorar a deficiência nutricional iatrogénica. É assim expectável que os resultados obtidos com este estudo contribuam para a alteração do consenso

nacional relativamente ao tratamento nutricional da leucínose, o qual se encontra em vigor desde 2007.¹³

Em suma, na sequência da publicação das novas recomendações para o tratamento da leucínose, e pelo facto de não existirem estudos que as caracterizem, o presente trabalho pretendeu constituir um primeiro contributo para a melhor caracterização desta doença e do seu tratamento. Globalmente, a implementação das recomendações, com aumento na suplementação de Ile e Val teve impacto positivo no *status* clínico, nos episódios de descompensação metabólica, em sinais clínicos específicos (faneras), nos parâmetros bioquímicos e em determinados parâmetros antropométricos (especialmente na altura), reforçando a importância de uma intervenção nutricional altamente individualizada. Estes resultados poderão vir a ser consolidados, de modo a promover uma melhoria nas práticas clínicas atuais.

VIII. Referências bibliográficas

1. Menkes JHPCJ. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics*. 1954;14:462–7.
2. Barschak AG, Sitta A, Deon M, Barden AT, Dutra-Filho CS, Wajner M, et al. Oxidative stress in plasma from maple syrup urine disease patients during treatment. *Metab Brain Dis*. 2008;23(1):71–80.
3. Mescka CP, Wayhs CAY, Vanzin CS, Biancini GB, Guerreiro G, Manfredini V, et al. Protein and lipid damage in maple syrup urine disease patients: L-carnitine effect. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(1):21–4.
4. Barschak AG, Sitta A, Deon M, Busanello ENB, Coelho DM, Cipriani F, et al. Amino acids levels and lipid peroxidation in maple syrup urine disease patients. *Clin Biochem*. 2009;42(6):462–6.
5. Scaini G, Tonon T, de Souza CFM, Schuk PF, Ferreira GC, Neto JS, et al. Serum Markers of Neurodegeneration in Maple Syrup Urine Disease. *Mol Neurobiol*. 2017;54(7):5709–19.
6. Vogel KR, Arning E, Wasek BL, McPherson S, Bottiglieri T, Gibson KM. Brain-blood amino acid correlates following protein restriction in murine maple syrup urine disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):1–8.
7. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):333–45.
8. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Rev Bras Ciências Farm*. 2008;44(4):563–75.
9. Quental S, Gusmão A, Rodríguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, et al. Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: Evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene. *Ann Hum Genet*. 2009;73(3):298–303.
10. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab*. 2010;100(4):385–7.
11. Abiri M, Karamzadeh R, Mojbafan M, Alaei MR, Jodaki A, Safi M, et al. In silico analysis of novel mutations in maple syrup urine disease patients from Iran. *Metab Brain Dis*. 2017;32(1):105–13.
12. Cheng A, Han L, Feng Y, Li H, Yao R, Wang D, et al. MRI and clinical features of maple syrup urine disease: Preliminary results in 10 cases.

Diagnostic Interv Radiol. 2017;23(5):398–402.

13. Rocha, Júlio César; Martins, E; Cabral AAM. Consenso para o tratamento nutricional da leucínose. *Acta Pediátrica Port.* 2007;3(8):120–8.
14. Han B, Han B, Guo B, Liu Y, Cao Z. Two novel mutations in the BCKDHB gene that cause maple syrup urine disease. *Pediatr Neonatol.* 2018;(168):6–10.
15. Serra JSAVFMI. Enfermedad de orina de Jarabe de arce. In: *Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias.* 3 th. Ergon; 2009. p. 487–98.
16. Sperringer JE, Addington A, Hutson SM. Branched-Chain Amino Acids and Brain Metabolism. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1697–709.
17. Yang N, Han L, Gu X, Ye J, Qiu W, Zhang H, et al. Analysis of gene mutations in Chinese patients with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab.* 2012;106(4):412–8.
18. Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Saxena R, Kohli S, Dua-Puri R, Verma J, et al. Identification of mutations, genotype-phenotype correlation and prenatal diagnosis of maple syrup urine disease in Indian patients. *Eur J Med Genet.* 2015;58(9):471–8.
19. Feier F, Schwartz IVD, Benkert AR, Neto JS, Miura I, Chapchap P, et al. Living related versus deceased donor liver transplantation for maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab.* 2016;117(3):336–43.
20. Vilarinho L. *Doenças Raras: Doenças Hereditárias do Metabolismo.* 2015.
21. Servais A, Arnoux JB, Lamy C, Hummel A, Vittoz N, Katerinis I, et al. Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(6):939–44.
22. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim II, Horyn O, Luhovyy BB, Luhovyy BB, et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr.* 2005;135(6 Suppl):1531S–8S.
23. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Transl Sci Rare Dis.* 2016;1(2):91–110.
24. Zinnanti WJ, Lazovic J. Interrupting the mechanisms of brain injury in a model of maple syrup urine disease encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1):71–9.
25. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and Treatment of Maple Syrup Disease: A Study of 36 Patients. *Pediatrics.* 2002;109(6):999–1008.

26. Rodan LH, Aldubayan SH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Maple Syrup Urine Disease. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(1):64–7.
27. Blackburn P, Gass J, Pinto e Vairo F, Farnham K, Atwal H, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017;Volume 10:57–66.
28. Carpenter K. Branched Chain Amino Acids and Maple Syrup Urine Disease. In: *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. 2015. p. 145–56.
29. Bernstein LE, Rohr F, Helm JR. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. 2015; 173-183.
30. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014;112(3):210–7.
31. Rajendram, RajKumar; Preedy, Victor R; Patel V. Branched Chain Amino Acids and Maple Syrup Urine Disease. In: *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. 2015; 145–56.
32. Vilarinho, Laura, Diogo L P e CP. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2016.
33. Kazandjieva J, Guleva D, Nikolova A, Márina S. Skin Lesions Associated with Dietary Management of Maple Syrup Urine Disease: a Case Report. *Serbian J Dermatology Venereol*. 2015;7(4).
34. Marriage B. Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Branched-Chain Amino Acid Metabolism. In: Acosta PB, editor. *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. 2010; 175–94.
35. Barschak AG, Sitta A, Deon M, Barden AT, Schmitt GO, Dutra-Filho CS, et al. Erythrocyte glutathione peroxidase activity and plasma selenium concentration are reduced in maple syrup urine disease patients during treatment. *Int J Dev Neurosci*. 2007;25(5):335–8.
36. Mackenzie DY, Woolf LI. Maple Syrup Urine Disease. *Br Med J*. 1959;1(5114):90–1.
37. Daly A, Evans S, Chahal S, Surplice I, Vijay S, Santra S, et al. The challenges of vitamin and mineral supplementation in children with inherited metabolic disorders: a prospective trial. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(4):434–40.
38. Cole JT. Metabolism of Branched Chain Amin Acids. *Clin Nutr*. 2015;1:13–24.
39. Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, et

- al. The use of prealbumin concentration as a biomarker of nutritional status in treated phenylketonuric patients. *Ann Nutr Metab.* 2010; 56(3):207–11.
40. Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr.* 2017; 188:163–72.
41. Bianchi G, Marzocchi R, Agostini F, Marchesini G. Update on nutritional supplementation with branched-chain amino acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8(1):83–7.
42. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(12):723–36.
43. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-Chain Amino Acids : Metabolism , Physiological Function , and Application. *J Nutr.* 2006; 3(3):207–11.
44. Singh RH, Rohr F, Splett PL. Briding evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: Creating nutrition guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(4):584–90.
45. Valadares E, Oliveira JS de, Tálamo LE. Tratamento metabólico da doença da urina do xarope de bordo. *Rev Médica Minas Gerais.* 2010; 20(2):255–8.
46. Debnath S, Mondal N, Sen J. Use of upper arm anthropometry, upper arm muscle area-by-height (UAMAH) and midupper- arm-circumference (MUAC)-for-height as indicators of body composition and nutritional status among children. *Anthropol Rev.* 2017; 80(1):85–102.
47. Green Corkins K. Nutrition-focused physical examination in pediatric patients. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(2):203–9.
48. Puntis J. Clinical Evaluation and Anthropometry. In: Koletzko B, editor. *Pediatric Nutrition in Practice.* Basel; 2015; 6–12.
49. Kyle UG, Earthman CP, Pichard C, Coss-Bu JA. Body composition during growth in children: Limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(12):1298–305.
50. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(SUPPL.):S6–17.
51. Gibson RS, Perlas L, Hotz C. Improving the bioavailability of nutrients in plant foods at the household level. *Proc Nutr Soc.* 2006; 65(02):160–8.
52. Campo K., Castro G. H V., JF. C, Cornejo ER., Arias C., Cornejo V. Energy Expenditure in Chilean Children with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *JIMD Rep.* 2015; 69- 76.

53. Statistics How To statistics for the rest of us! [Internet]. statistics how to. 2018 [cited 2018 Jul 30]. Available from: www.statisticshowto.com.
54. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. Vol. 11, Vital and Health Statistics. 2002; 1-190.
55. Rito A, Breda J, Carmo I. Guia de Avaliação do Estado Nutricional Infantil e Juvenil. Dgs- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2010; 60.
56. Lee R. ND. Nutritional assessment. 6 th. Mc Graw Hill; 2013.
57. Weber DR, Moore RH, Leonard MB ZB. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. Am J Clin Nutr. 2013; 98 (1):49–56.
58. TBW. Monitor De Composição Corporal Biodynamics Modelo 450 :1–16.
59. Rombo M, Martins I, Cruz A. Modelos Fotográficos para Inquéritos Alimentares. Centro de Segurança Alimentar e Nutrição- Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge; 1996.
60. Serra JD, Sánchez AF, Visus FSV MI. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias. In: Sanjurjo P. BA, editor. 4^a Edicion. Madrid: Ergon; 2014; 531–68.
61. Abi-Wardé M-T, Roda C, Arnoux J-B, Servais A, Habarou F, Brassier A, et al. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. J Inherit Metab Dis. 2017; 783-792.
62. Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. Neuroradiology. 2003; 45(6):393–9.
63. Atwal PS, Macmurdo C, Grimm PC. Haemodialysis is an effective treatment in acute metabolic decompensation of maple syrup urine disease. Mol Genet Metab Reports. 2015; 4:46–8.
64. Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. Mol Genet Metab Reports. 2018; 15:22–7.
65. Wells JCK, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, et al. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: A new UK reference child. Am J Clin Nutr. 2012;96(6):1316–26.

66. Hallam P, Lilburn M, Lee PJ. A new protein substitute for adolescents and adults with maple syrup urine disease (MSUD). *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):665–72.
67. Intakes DR. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes , Vitamins Food and Nutrition Board , Institute of Medicine, National Academies. Food Nutr Board. 2011;(1997):10–2.
68. Mazer LM, Yi SHL, Singh RH. Docosahexaenoic acid status in females of reproductive age with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):121–7.
69. Bonita R, Beaglehole R. KT. O que é a Epidemiologia. In: *Epidemiologia Básica*. 2ª edição. OMS; 2006; 1–12.

IX. Apêndices

Apêndice 1: Instrumento de recolha de dados.

INSTRUMENTO DE RECOLHA DE DADOS

Datas de aplicação:

__/__/__ (Dia/Mês/ano)

__/__/__ (Dia/Mês/ano)

__/__/__ (Dia/Mês/ano)

Número de Identificação: _____

Sexo:

☐ Feminino

☐ Masculino

Data de nascimento:

__/__/__ (Dia/Mês/ano)

Genótipo _____

Avaliação clínica**Anamnese**

	T0	T1	T2
Descompensações			
Nº descompensações			
Valor leucina			
Dias de descompensação			
Convulsões			
Convulsões			
Tipo de convulsões			
Frequência das convulsões			
Terapêutica antiepilética			
Alimentação			
Dificuldades alimentares			
Recusa sólidos			
Terapia da fala			
Candidíase ou esofágica recorrente			
Comportamento			
Alterações comportamento			
Ansiedade			
Hiperatividade/défice de atenção			
Pancreatite aguda			

Exame Objetivo

	T0	T1	T2
Acrodermatite			
Perda de cabelo			
Avaliação de faneras			
Candidíase oroesofágica			
Hipotonia			
Espasticidade			
Nistagmo			
Tremor			
Distonia			
Parkinsonismo			
Sinais piramidais			
Marcha espástica - distônica			

Avaliação Bioquímica
Seguir protocolo de colheita protocolado

	T0	T1	T2
Hg			
Ferritina			
Proteínas totais			
Albumina			
Pré-albumina			
RBP			
Fosfatase alcalina			
Ureia			
Creatinina			
Ácido úrico			
Colesterol total			
Colesterol HDL			
Colesterol LDL			
Triglicéridos			
Ácidos gordos livres			
Cálcio			
Fosforo			
Zinco			
Selênio			
Vitamina A			
Vitamina B6			
Vitamina B12			
Vitamina D3			
Ácido fólico			
Homocisteína			
Glutatião			

Avaliação Bioquímica – teores plasmáticos amino ácidos
Seguir protocolo de colheita protocolado

	T0	T1	T2
Hidroxirolina			
Prolina			
Lisina			
Ornitina			
Fenilalanina			
Triptofano			
Metionina			
Tirosina			
Alanina			
Treonina			
Glicina			
Glutamina			
Histidina			
Serina			
Aspargina			
Ácido glutâmico			
Ácido aspártico (µM)			

Avaliação do estado nutricional

Preencher com antropometria e diário alimentar de 3 dias (Folha anexa)

	T0	T1	T2
Peso			
Comprimento/altura			
IMC			
PC			
PCT			
MG			
MIG			
IMG			
IMIG			
VET			
Lípidos			
Glícidos			
Proteína total			
Proteína natural			
Proteína sintética			
Leucina			
Cálcio			
Fosforo			
Ferro			
Ácido fólico			
Vitamina A			
Vitamina B6			
Vitamina B12			
Vitamina D			
Vitamina E			
Selénio			
Zinco			
AGE n-3			
AGE n-6			

Apêndice 2: Autorização da Comissão de Ética do CAML.

**CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA**

**HOSPITAL DE
SANTAMARIA**

**INSTITUTO DE MEDICINA
MOLECULAR**

**FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE LISBOA**

Presidente
Prof. Doutor José Luís B. Ducla Soares (CHLN e CAML)

Vice-Presidente
Prof.^a Doutora Maria Luísa Figueira (CAML)

Membros
Prof. Doutor Alexandre Mendonça (CHLN)
Dra. Ana Luísa Figueira (CHLN)
Prof.^a Doutora Ana Isabel Lopes (CHLN)
Padre Fernando Sampaio (CHLN)
Mestre Eng.^a Graça Relvão (CHLN)
Prof. Doutor João Forjaz Lacerda (CAML)
Prof. Doutor João Lavinho (CAML)
Prof.^a Doutora Maria do Céu Rêaff (CAML)
Prof.^a Doutora Mafalda Videira (CAML)
Prof. Doutor Mário Miguel Rosa (CHLN)

Exma. Senhora
Nutricionista Sandra Mexia
Rua Escola Primária, Lote 3 – Quinta da Bonita
Quinta da Bonita
2860-156 ALHOS VEDRIOS

Lisboa, 22 de Março de 2017

Nossa Ref.^a N.º 11/17

Assunto: Projecto de Investigação "Eficácia do tratamento dietético na Leucínose: Avaliação de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos"

Relator – Prof. Doutor Mário Miguel Rosa

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe a realizar no âmbito do Mestrado e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, obteve, na reunião realizada em 7 de Março de 2017, parecer favorável da Comissão de Ética.

Mais se informa que o referido estudo foi autorizado pela Sra. Directora Clínica, Dra. Margarida Lucas.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CHLN e CAML

Prof. Doutor José Luís B. Ducla Soares

**COMISSÃO DE
ÉTICA DO CHLN e CAML**
Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes
Tel. – 21 780 54 05; Fax – 21 780 56 90
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 – Fax: 217 548 2

Apêndice 3: Consentimento informado.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título: Eficácia do tratamento dietético na Leucínose: Avaliação de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos

Este projeto tem por finalidade o estudo da eficácia do tratamento dietético na Leucínose: Avaliação de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos. Pretende desta forma contribuir para melhorar o tratamento desta patologia.

A recolha de dados será realizada tendo como participantes crianças com diagnóstico de leucínose. A participação no estudo é completamente voluntária e os dados recolhidos serão anónimos e utilizados apenas no âmbito do estudo em questão. Este decorrerá no Hospital de Santa Maria onde será feita a avaliação clínica e laboratorial habituais e ainda será feito o preenchimento de um diário alimentar relativo aos alimentos ingeridos durante 3 dias, aplicado por uma nutricionista, seguido da pesagem e medição do seu filho, e, finalmente, da realização de bioimpedância, em que será feita uma avaliação nutricional complementar. Todos estes procedimentos são os habituais e nenhum envolve qualquer risco de participação.

É esperado que os resultados contribuam para o melhor o tratamento desta patologia.

Grata pela colaboração

Sandra Mexia (Investigadora Principal)

Eu, _____ como doente de leucínose ou como pai/representante legal declaro que:

- Fui informado relativamente ao estudo que está a ser realizado e aos seus objetivos;
- Tive a oportunidade de colocar questões relativamente ao estudo que está a ser realizado;
- Recebi informação suficiente relativamente ao estudo.

Declaro ainda que:

- A minha participação no estudo é voluntária;
- Compreendo que posso abandonar o estudo quando desejar, sem necessidade de justificação e sem que tal tenha repercussões no meu tratamento.

Concordo com a participação neste estudo.

Assinatura do participante (idade >16 anos)

Assinatura do representante legal
